

**Morphologische und dynamische Kriterien des
invasiv-lobulären Mammakarzinoms in der
Magnetresonanzmammographie**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Kirsti Ferch

geboren am 30. August 1976 in Erfurt

Gutachter

1.

2.

3.

Tag der öffentlichen Verteidigung:

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der Abkürzungen.....	1
1. Zusammenfassung	2
2. Einleitung.....	4
2.1 Die Brustdrüse der Frau.....	5
2.2 Läsionen der Brust.....	6
2.3 Ätiologie	7
2.4 Histologie der Mammakarzinome.....	7
2.4.1 In-situ-Karzinome	8
2.4.2 Das invasiv-duktales Mammakarzinom	9
2.4.3 Das invasiv-lobuläre Mammakarzinom.....	9
2.4.4 Das tubuläre Mammakarzinom.....	10
2.5 Prognose.....	10
2.6 Diagnostik des Mammakarzinoms	11
2.6.1 Klinischer Befund und Anamnese.....	11
2.6.2 Mammographie.....	12
2.6.3 Sonographie	13
2.6.4 MR-Mammographie.....	14
3. Ziele der Arbeit	22
4. Material und Methoden	23
4.1 Patientinnen	23
4.2 Untersuchungsablauf	27
4.2.1 Mammographie und klinische Untersuchung.....	27
4.2.2 Sonographie	27
4.2.3 MR-Mammographie.....	28
4.3 Bildauswertung	30
4.3.1 Initiale Diagnostik	30
4.3.2 Retrospektive Analyse.....	32
4.4 Statistische Auswertung.....	36
5. Ergebnisse und Auswertung.....	37
5.1 Darstellung der invasiv-lobulären Karzinome unter morphologischen und dynamischen Gesichtspunkten	37
5.1.1 T1-gewichtete Aufnahmen: Morphologie	37
5.1.2 T1-gewichtete Aufnahmen: Dynamik.....	39

5.1.3 T2-gewichtete Aufnahmen.....	41
5.2 Häufigste Kombinationen von Kriterien	45
5.3 Gegenüberstellung der Einzelhistologien.....	45
6. Diskussion	49
6.1 Themenauswahl.....	49
6.2 Durchführung der vorliegenden Arbeit	50
6.3 Grenzen der vorliegenden Arbeit	53
6.4 Studienvergleich	54
6.5 Ergebnisse der vorliegenden Arbeit	58
6.6 Ausblick und Schlussfolgerungen	67
7. Literaturverzeichnis	69
8. Danksagung	82
9. Lebenslauf	83
10. Ehrenwörtliche Erklärung.....	84

Verzeichnis der Abkürzungen

BET	- Brusterhaltende Therapie
BI-RADS	- Breast Imaging - Reporting and Data System
DCIS	- Duktales Carcinoma in situ
FFE	- Fast-Field-Echo
FOV	- Field of View
FSU	- Friedrich-Schiller-Universität
Gd-DTPA	- Gadolinium-DTPA
IDC	- Invasiv-duktales Mammakarzinom
IDIR	- Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
ILC	- Invasiv-lobuläres Mammakarzinom
TC	- Tubuläres Mammakarzinom
KM	- Kontrastmittel
LCIS	- Lobuläres Carcinoma in situ
MRM	- Magnetresonanzmammographie
MRT	- Magnetresonanztomographie
RKI	- Robert-Koch-Institut
ROI	- Region of Interest
SE	- Spin-Echo
SI	- Signalintensität
S1	- Subtraktionsbild eine Minute nach Kontrastmittelgabe
T	- Tesla
TE	- Echozeit
TR	- Repetitionszeit
TSE	- Turbo-Spin-Echo
UFK	- Universitätsfrauenklinik
UICC	- Union Internationale Contre le Cancer
VEGF	- Vascular Endothelial Growth Factor
5-JÜR	- 5-Jahres-Überlebensrate

1. Zusammenfassung

Die hohen Mortalitätsraten des Brustkrebses der Frau unterstreichen, dass der Kampf gegen diese Erkrankung noch nicht gewonnen ist. Mit Hilfe von Mammographie und Ultraschall kann die Mehrzahl der Mammakarzinome dargestellt werden. Die höchste Sensitivität zum Nachweis von Brustkrebs hat die MRM (Kaiser, 1989). Treten falsch negative Befunde auf, handelt es sich häufig um invasiv-lobuläre Karzinome (ILC). Bei dieser Tumorart können Veränderungen des Gewebes gering sein und die Visualisierung des Karzinoms in den bildgebenden Verfahren erschweren (Krecke and Gisvold, 1993). Eine suspekte Anreicherung von Kontrastmittel (KM) in dynamischen MR-Aufnahmen kann fehlen (Boné et al., 1996).

Durch die Zusammenschau morphologischer und dynamischer Herdmerkmale können Zusatzinformationen gewonnen werden, die die richtige Diagnose ermöglichen. In der vorliegenden Arbeit erfolgt eine Analyse von 17 dynamischen und morphologischen Kriterien von 108 ILC, um Charakteristika dieses Tumors in der MRM herauszuarbeiten. Bei den untersuchten Kriterien von 53 reinen und 55 gemischten ILC wird geprüft, ob zusätzliche Karzinomanteile einen Einfluss auf die MR-mammographische Darstellung haben.

Die 108 betrachteten Frauen entstammen einem Kollektiv von 694 Patientinnen, die im Zeitraum von Dezember 1994 bis Dezember 2001 eine MRM am IDIR Jena erhielten. Sowohl die Überweisung an das IDIR als auch die operative Versorgung dieser Frauen erfolgte durch die UFK Jena. Bei 110 Patientinnen wurden 115 ILC diagnostiziert. Zwei Frauen hatten synchron bilaterale ILC. Diese wurden von der Studie ausgeschlossen. Bei drei Frauen wurde nach der Behandlung eines ILC ein weiteres ILC bei einer späteren MRM nachgewiesen. In diesen drei Fällen wurde nur das erste Karzinom in die Studie eingeschlossen. Somit ergab sich durch den Ausschluss von 7 Herden eine Gesamtzahl von 108 untersuchten ILC.

Die MRT-Aufnahmen wurden an einem 1.5 T-System erstellt. In der retrospektiven Analyse der nativen T1-gewichteten Scans wurden Rand, Form, Binnenstruktur und Signalintensität des Karzinoms beurteilt. Anhand der dynamischen 2D-FFE-Sequenzen charakterisierte man die KM-Anreicherung des Herdes. Dabei fanden etablierte Kriterien wie das Wash-out-Phänomen oder ein zentripetales Enhancement Eingang in die Betrachtungen. Zusätzlich wurde das im Rahmen dieser Studie neu definierte Blooming-sign beurteilt, bei dem es sich um die

Beobachtung einer scharfen KM-Abgrenzung am Läsionsrand in der S1-Aufnahme und nachfolgender unscharfer Abgrenzung in den folgenden Scans handelt. Weitere neue Kriterien waren das Root- und Hook-Zeichen, die in T2-gewichteten TSE-Aufnahmen analysiert wurden. Als Root-sign wurde ein wurzelartiger Tumorausläufer in das umgebende Gewebe bezeichnet. Ein Hook-sign lag vor, wenn ein Tumorausläufer Kontakt zum Brustmuskel aufwies.

In den T1-gewichteten Bildern hatten 86 % (93/108) der ILC einen unscharfen Rand. 35 % (38/108) der Karzinome waren irregulär, 29 % (31/108) sternförmig und 20 % (22/108) rund. 9 % (10/108) der Herde hatten eine retikuläre Form, während 6 % (6/108) lobuliert waren. Eine inhomogene Binnenstruktur wurde bei 69% (75/108) der Fälle beobachtet. Bei 97 % (105/108) der ILC waren keine Septen vorhanden. Drei Karzinome hatten Septen, die kein Kontrastmittel aufnahmen. Auf T1-gewichteten Aufnahmen war kein Malignom im Vergleich zum Drüsengewebe hyperintens.

In den dynamischen Scans wiesen 42 % (45/108) der Herde ein inhomogenes und 31 % (33/108) ein zentripetales Enhancement auf. Bei 16 % (17/108) der ILC war die KM-Verteilung homogen und bei 10 % (11/108) segmental. Ein Plateau- oder Wash-out-Phänomen wurde bei 92 % (99/108) der Herde beschrieben. Die restlichen 9 Karzinome zeigten einen progredienten Anstieg der Signalintensität. Bei 56 % (61/108) der Herde sah man ein Blooming-sign.

In den T2-gewichteten Aufnahmen stellten sich 96 % (104/108) der ILC signalarm dar. Ein Root-sign wurde bei 75 % (81/108) der Läsionen festgestellt. Ein Hook-sign hatten 39 % (42/108) der Karzinome.

Zwischen den 53 reinen und den 55 gemischten ILC bestand bei keinem der Merkmale ein statistisch signifikanter Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens.

Die Analyse zeigt, dass die Mehrzahl der 108 ILC anerkannte malignomsuspekte Charakteristika aufweist. Zehn Karzinome hatten eine retikuläre Form und somit ein für invasive Karzinome untypisches Aussehen. Sechs Malignome waren lobuliert. Bei 9 ILC war der KM-Anstieg progredient. Drei Herde hatten Septen, die kein KM aufnahmen. Diese Merkmale treten in der Regel bei gutartigen Herden auf (Nunes et al., 2001). Um in der klinischen Praxis falsch negative Befunde zu dezimieren, sollte deshalb die Zusammenschau mehrerer morphologischer und kinetischer Kriterien erfolgen. Möglicherweise können neue Charakteristika wie das Blooming-, Root- oder Hook-sign als Anhaltspunkt für das Vorhandensein einer malignen Läsion gewertet werden. Der diagnostische Wert dieser Kriterien muss jedoch in zukünftigen Studien evaluiert werden.

2. Einleitung

In den westlichen Industrienationen ist das Mammakarzinom die häufigste Krebserkrankung der Frau. Etwa 25 % aller an Krebs erkrankten Frauen der Bundesrepublik Deutschland sind von dieser Karzinomart betroffen. Nach Schätzungen des Robert-Koch-Institutes treten jährlich rund 46.000 Neuerkrankungen in Deutschland auf. Davon sind zirka 19.000 Frauen zum Diagnosezeitpunkt unter 60 Jahre alt. Durch intensive Forschungsarbeit ist man seit Jahren bemüht, die Prognose des Brustkrebses zu verbessern. Dennoch versterben in Deutschland jährlich rund 18.000 Frauen an diesem Tumorleiden (RKI, 2003).

In vielen Studien sind ätiologische Faktoren der Tumorentstehung aufgezeigt worden (Hankey et al., 1983; Harris et al., 1992; Ross et al., 2000). Bisher sind die Präventionsmöglichkeiten jedoch beschränkt. Obwohl immer wieder neue Therapieansätze entwickelt werden, entscheidet nach wie vor der Zeitpunkt der Diagnose über den weiteren Verlauf der Erkrankung. Hat eine Metastasierung vor der Entdeckung des Karzinoms stattgefunden, verschlechtert sich die Prognose (Carter et al., 1989). Der Schwerpunkt zur Bekämpfung des Mammakarzinoms sollte deshalb, neben der Verbesserung der Therapie, im diagnostischen Bereich liegen. Wird das Karzinom zu einem frühen Zeitpunkt erkannt, sind die therapeutischen Optionen weniger invasiv und die Mortalitätsraten geringer.

Bildgebende Verfahren wie Röntgenmammographie, Ultraschall und MR-Mammographie werden seit Jahren zur Brustkrebsdiagnostik eingesetzt. Die MRM gilt bei additiver Anwendung als sensitivstes Verfahren zur Entdeckung invasiver Mammakarzinome. Die publizierten Entdeckungsraten liegen zwischen 86 und 100 % (Heywang et al., 1989; Kaiser and Zeitler, 1989; Harms et al., 1993; Gilles et al., 1994). Besonders gute Ergebnisse erreicht man mit dieser Methode beim Nachweis invasiv-duktales Karzinome (Harms et al., 1993; Gilles et al., 1994). Diese bilden mit 65 - 80 % den größten Anteil der infiltrierenden Brusttumore (Rosen, 1999).

Für falsch negative Befunde in der MRM sind häufig neben In-situ-Karzinomen invasiv-lobuläre Mammakarzinome verantwortlich (Boné et al., 1996; Boetes et al.,

1997). Ursachen dafür können das malignomuntypische Anreicherungsverhalten oder die fehlende Darstellung eines soliden Herdes in der MR-Mammographie sein (Sittek et al., 1998). Einige Studien beschreiben beispielsweise ein verzögertes Enhancement, was unter den heutigen etablierten Richtlinien als Hinweis auf eine gutartige Läsion gewertet wird (Gilles et al., 1994; Boetes et al., 1997). Eine Anreicherung des Kontrastmittels kann auch völlig ausbleiben (Wilhelm et al., 1992). Besonders bei retikulären ILC ist mitunter nur ein schwaches Enhancement beobachtbar (Abb.1). In diesen Fällen können möglicherweise weitere Merkmale des Tumors zur richtigen Diagnose führen. In der vorliegenden Studie soll deshalb das Erscheinungsbild des invasiv-lobulären Mammakarzinoms in der MRM einer genaueren Betrachtung unterzogen werden.

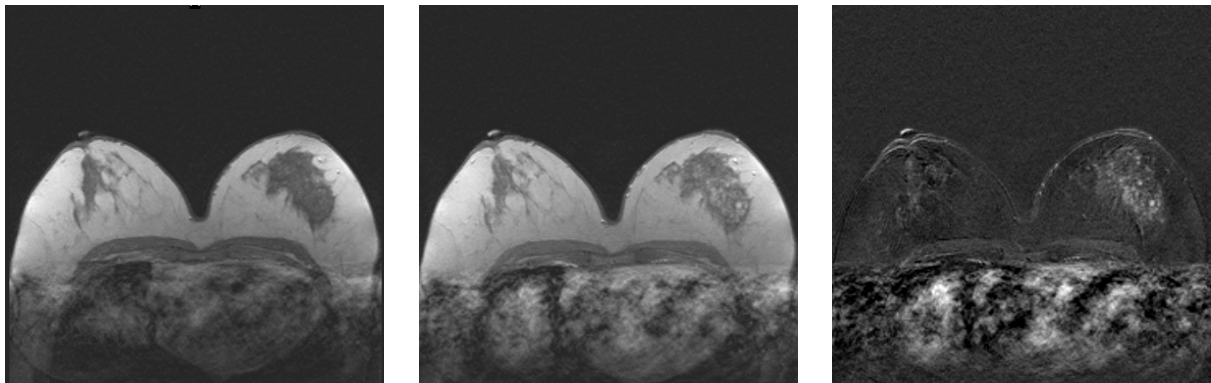


Abb.1: Retikuläres ILC in der linken Brust (v. l. n. r.: Nativaufnahme, 2 Min. nach KM-Gabe, Subtraktionsbild)

2.1 Die Brustdrüse der Frau

Die Brust der erwachsenen Frau ist eine modifizierte Schweißdrüse, die dem Einfluss weiblicher Hormone wie Östrogen und Progesteron unterliegt. Sie ist aus Drüsen-, Fett- und Bindegewebe aufgebaut. Der Drüsenkörper besteht aus etwa 15 – 20 verzweigten Einzeldrüsen, die in ein fibröses Stützgewebe eingebettet sind. Die Drüsenlappen enthalten zur Sekretion befähigte Alveolen, die über Azini und Duktuli mit 8 – 15 Hauptgängen in Verbindung stehen. Hinter der Mamille erweitern sich diese Duktus zu Milchgängen, die auf der Spitze der Brustwarze münden. Der gesamte Drüsenbaum wird an der Innenseite durch Epithel ausgekleidet. Die

ableitenden Lymphbahnen ziehen hauptsächlich zu den axillären Lymphknoten. Weitere Abflusswege verlaufen parasternal sowie zur kontralateralen Brust. Unter dem Einfluss des weiblichen Zyklus kommt es zu Proliferationen beziehungsweise Zellverlusten im Bereich der Epithelien. In der Menopause nimmt die hormonelle Stimulation ab, und eine zunehmende Verfettung der Mamma tritt ein (Böcker und Kunze, 2001; Pfeleiderer, 2001).

2.2 Läsionen der Brust

Prinzipiell unterscheidet man gut- und bösartige Veränderungen der Brustdrüse. Die häufigsten benignen Läsionen der Brust sind das Fibroadenom und die Mastopathie. Bei Frauen im zweiten Dezennium sind 65 – 76 % aller tumorförmigen Indurationen Fibroadenome. Eine Mastopathie wird bei zirka 50 % der Fälle in Sektionsstatistiken gefunden. Die Mastopathie wird durch ein hormonelles Ungleichgewicht vor und während der Menopause hervorgerufen. Dabei kommt es zu Umbauvorgängen der Mamma, die mit epithelialen Hyperplasien einhergehen können. Diese Veränderungen können gutartig sein oder, zum Beispiel in Form einer atypischen duktaalen Hyperplasie, eine Mittelstellung zwischen benigner Veränderung und In-situ-Karzinom einnehmen. Weitere seltenere gutartige Läsionen der Brust sind intraduktale Papillome und Adenome (Bässler, 1997).

Zu den malignen Erkrankungen der Brust zählt man die nicht-invasiven und invasiven Karzinome. Nicht-invasive Karzinome werden in Abhängigkeit von ihrem Wuchsmuster als DCIS oder LCIS bezeichnet. Sie überschreiten nicht die Basalmembran. Zu den häufigsten invasiven Malignomen gehören das duktaale und das lobuläre Mammakarzinom, die mit einer Häufigkeit von etwa 65 - 80 % beziehungsweise 10 - 14 % auftreten. Das tubuläre Karzinom macht einen Anteil von 2 bis 9 % der Mammakarzinome aus (Rosen, 1999). Zu den selteneren Formen gehören das medulläre (3 %), muzinöse (2 %) und papilläre (1 %) Karzinom (Berg and Hutter, 1995; Rosen, 1999). Metastasen von nichtmammären Tumoren können ebenfalls in der Brust vorkommen. Bei dem Primärtumor kann es sich beispielsweise um ein Lungenkarzinom, ein malignes Melanom oder die Manifestation eines Lymphoms handeln (Rosen, 1999).

2.3 Ätiologie

Über die Entstehungsursachen des Mammakarzinoms herrscht noch in vielen Punkten Unklarheit. Soweit heute bekannt ist, spielen bei der Ausbildung des Brustkrebses genetische, hormonelle, soziale und strahlenbedingte Einflüsse eine Rolle. Auf molekulargenetischer Ebene kommt es durch Aktivierung wachstumsfördernder dominanter Onkogene und Inaktivierung wachstumshemmender Tumorsuppressorgene zur malignen Transformation der Drüsenzellen. Ein wichtiger Risikofaktor für die Entstehung von Brustkrebs ist die Erkrankung eines Verwandten I. Grades. Bei etwa 5 – 10 % aller Mammakarzinome werden Keimbahnmutationen für die Ausbildung des Tumors verantwortlich gemacht (Hoskins et al., 1995). Forschungen auf diesem Sektor führten beispielsweise zur Entdeckung der sogenannten Brustkrebsgene BRCA1 und BRCA2, die autosomal-dominant vererbt werden und eine hohe Penetranz besitzen (Lynch et al., 1995; Lancaster et al., 1996). Eine 70-jährige Patientin mit diesem Gendefekt hat ein kumulatives Erkrankungsrisiko von etwa 80 % (Ford et al., 1998). Ebenso besteht eine erhöhte Gefährdung bei Frauen, die bereits ein Mammakarzinom hatten (Hankey et al., 1983). Ungünstig ist auch die Diagnose einer Mastopathie mit atypischer Hyperplasie (Dupont et al., 1993). Weiterhin nimmt das Erkrankungsrisiko mit steigendem Lebensalter zu. Eine früh einsetzende Menarche oder das späte Eintreten der Wechseljahre sowie maligne Vorerkrankungen der Gebärmutter oder Eierstöcke werden bei Frauen mit einem Mammakarzinom überproportional häufig beobachtet. Deutliches Übergewicht oder ein erhöhter Alkoholkonsum steigern das Erkrankungsrisiko ebenfalls (Harris et al., 1992). Weitere Risikofaktoren sind Kinderlosigkeit oder eine späte erste Schwangerschaft (Mettlin, 1992). Aktuelle Studien belegen, dass eine positive Brustkrebsdiagnose gehäuft bei Frauen, die Hormonpräparate einnehmen, gestellt wird. Dabei steigt das Erkrankungsrisiko mit der Dauer der Einnahme und ist bei kombinierten Östrogen-Progesteron-Präparaten höher als bei Östrogen-Präparaten (Collaborative group on hormonal factors in breast cancer, 1997; Ross et al., 2000; Schairer et al., 2000).

2.4 Histologie der Mammakarzinome

Das Mammakarzinom ist ein maligner epithelialer Tumor. Es handelt sich um eine heterogene Erkrankung, da sowohl Verlauf als auch Prognose und Therapie je nach

histologischer Differenzierung sehr unterschiedlich sein können. 50 % der Mammakarzinome manifestieren sich im oberen äußeren Quadranten der Brust.

2.4.1 In-situ-Karzinome

Es gibt zwei Formen von In-situ-Karzinomen. In Abhängigkeit vom Wachstumsmuster der proliferierenden Zellen unterscheidet man ein duktales und ein lobuläres Carcinoma in situ (Tavassoli, 1992). Aufgrund einer Studie von Wellings et al. nimmt man heute an, dass die Mehrzahl der In-situ-Karzinome ihren Ursprung in den terminalen duktulo-lobulären Einheiten des Drüsenbaums hat (Wellings et al., 1975). Diese Abschnitte der Brustdrüse zeichnen sich durch eine starke proliferative Aktivität aus (Bässler, 1997).

In Abhängigkeit vom Alter der Patientinnen liegen die Inzidenzraten für das duktales In-situ-Karzinom zwischen 12 und 18 % (Ernster et al., 1996). LCIS-Herde treten mit einer Frequenz von zirka 1 % auf (Page et al., 1991).

Die Tumorzellen des DCIS bilden lockere Schichten oder Epithelbrücken und sekundäre Lumina aus. Durch die Zellinvasion kommt es zur Auffaltung der Lobuli und deren Umwandlung zu gangartigen Strukturen (Tavassoli, 1992). Ist die Brust von einem DCIS befallen, besteht ein erhöhtes Risiko, ein invasives Mammakarzinom zu entwickeln. Das duktales In-situ-Karzinom gilt als direkter Vorläufer des IDC (Silverberg, 2002). Es sind verschiedene morphologische Varianten des DCIS bekannt. Man unterscheidet einen Komedotyp sowie Non-Komedotypen, die als solide, papillär, kribriform und mikropapillär bezeichnet werden. Häufig liegen Mischformen vor (Tavassoli, 1992).

LCIS bestehen aus einer relativ uniformen Population aus meist kleinen runden Zellen. Diese bilden solide zusammenhängende Strukturen aus. In zirka 70 % enthalten die Tumorzellen verstärkt Schleim und werden dann als Siegelringzellen bezeichnet (Andersen and Vendelboe, 1981). In der Regel wird durch das Karzinom keine tastbare Veränderung hervorgerufen. Verkalkungen sind selten (Mackarem et al., 1994). Meist wird ein lobuläres In-situ-Karzinom zufällig bei der histologischen Untersuchung eines anderen Herdbefundes entdeckt. In einer Autopsiestudie waren etwa 40 % der LCIS-Herde multizentrisch. Bilaterale Befunde traten bei etwa 17 %

der LCIS auf (Nielsen et al., 1984). Das LCIS gilt als präneoplastische Erkrankung und Indikator für invasive Karzinome (Bässler, 1997).

2.4.2 Das invasiv-duktales Mammakarzinom

Mit 65 – 80 % ist das invasiv-duktales Mammakarzinom das häufigste Malignom der weiblichen Brust (Rosen, 1999). IDC sind in der Regel palpabel und/oder in der Röntgenmammographie als solide Masse darstellbar. Je nach Lokalisation und Größe kann die Ausbreitung des Karzinoms zu Einziehungen der Haut oder Mamille führen. Ein multifokales Auftreten wird in zirka 15 % der Fälle festgestellt. Etwa 5 % der IDC sind bilateral (Fischer, 1999). Zirka zwei Drittel der invasiv-duktales Karzinome weisen in der Peripherie Areole intraduktalen Wachstums auf (Bässler, 1997).

2.4.3 Das invasiv-lobuläres Mammakarzinom

Die Inzidenz des ILC liegt im Mittel bei 10 bis 14 % (Rosen, 1999). Dieser Tumor wird als infiltrativ wachsende Variante des LCIS angesehen. Die Basisstrukturen beider Malignomarten entsprechen elektronenmikroskopisch einander. Je nach Anordnung der Tumorzellen unterscheidet man klassische, solide und alveoläre histologische Varianten des ILC sowie Mischtypen (Fechner, 1975; Martinez and Azzopardi, 1979; Dixon et al., 1982). Das klassische Ausbreitungsmuster zeichnet sich durch kleine, nichtkohäsive Zellen aus, die hintereinander in schmalen Reihen in einer Ebene liegen (Abb.2). Die Zellsäulen breiten sich entlang vorbestehender Bruststrukturen aus. Ordnen sich die neoplastischen Zellen konzentrisch um gesunde Drüsengänge und Lobuli an, bezeichnet man dies als „Schießscheibenmuster“ (Foote and Stewart, 1946). Bei 14 - 31 % der ILC werden multifokale Tumorstrukturen festgestellt (Lesser et al., 1982; DiConstanzo et al., 1990). Multizentrisches Wachstum tritt zweimal häufiger als bei invasiv-duktales Mammakarzinomen auf (Lesser et al., 1982). Ein früheres oder gleichzeitiges kontralaterales Karzinom wird bei 6 bis 28 % der Patientinnen beschrieben (Fechner, 1975; Lesser et al., 1982; Dixon et al., 1983; DiConstanzo et al., 1990). Etwa 85 % der ILC enthalten zusätzlich ein lobuläres Carcinoma in situ (Rosen, 1999).

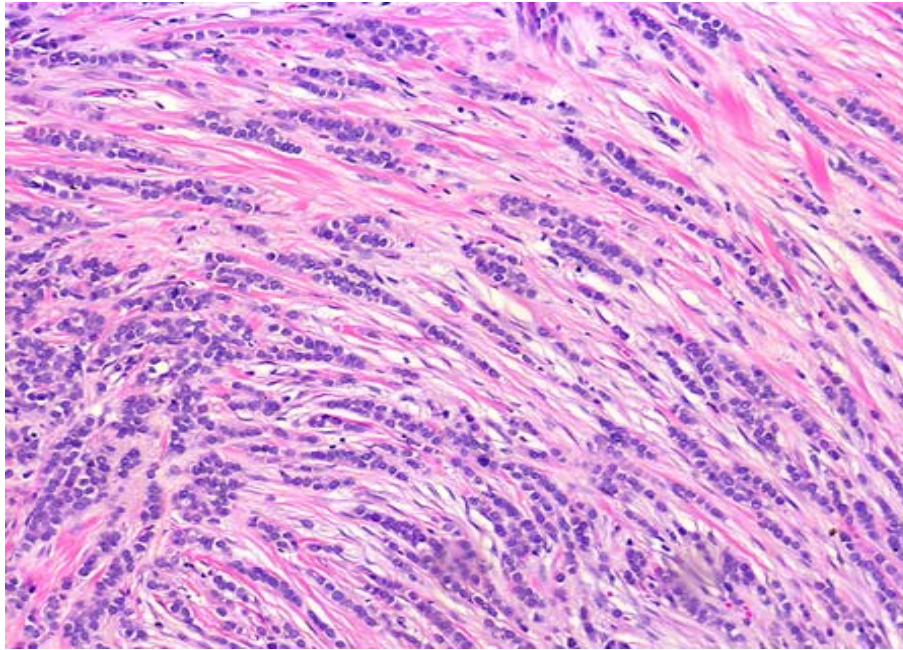


Abb.2: Klassisches ILC: Die Tumorzellen sind perlschnurartig angeordnet (Internetseite des Johns Hopkins Breast Center, URL:<http://www.hopkinsmedicine.org/breastcenter/pathology/malignant/1t.jpg>, Stand: Juni 2003, mit schriftlicher Genehmigung von Mrs Shockney)

2.4.4 Das tubuläre Mammakarzinom

Bei diesem Tumor handelt es sich um ein hochdifferenziertes invasives Karzinom. Das Proliferationsmuster wird als tubulär bezeichnet, weil es den Duktuli des normalen Mammagewebes ähnelt. Die neoplastischen Drüsenschläuche sind von einem einreihigen kubischen Epithel ausgekleidet (Bässler, 1997). Das tubuläre Karzinom tritt mit einer Häufigkeit von etwa 2 - 9 % auf (Rosen, 1999). In den meisten Fällen ist der Tumor palpabel. Bei 19 bis 54 % der tubulären Karzinome kann in der Röntgenmammographie Mikrokalk nachgewiesen werden (Feig et al., 1978; Parl and Richardson, 1983). Das tubulo-lobuläre Karzinom stellt eine Variante des tubulären Mammakarzinoms dar. Es ist durch schmale Tubuli und solide trabekuläre und in Reihen angeordnete Tumorzellen gekennzeichnet (Bässler, 1997).

2.5 Prognose

Um Mammakarzinome prognostisch einordnen zu können, bedient man sich der TNM-Klassifikation, welche auf den Richtlinien der UICC basiert (Wittekind et al.,

2003). Mit diesem System werden Angaben über die Tumorgroße (T), den Befall regionärer Lymphknoten (N) und den Metastasierungsgrad (M) gemacht. Zusätzlich kann der weitere Krankheitsverlauf anhand des histologischen Typs und dessen Differenzierung, des Rezeptorstatus und des Ausmaßes der Gefäßinvasion abgeschätzt werden (Mansour et al., 1994). Die Bestimmung von Laborpapametern wie des Östrogen-, Progesteron- und Herceptin-Rezeptor-Status kann ebenfalls Auskunft über die weitere Entwicklung der Erkrankung geben.

Die wichtigsten Prognosefaktoren sind der Grad der Tumorausdehnung und der axilläre Lymphknotenbefall. Carter und Mitarbeiter beobachteten in einer Studie, dass die 5-JÜR bei einer Herdgröße unter 2 cm und krebsfreien Lymphknoten 96.3 % betrug. Demgegenüber sank sie auf 45.5 %, wenn der Tumordurchmesser 5 cm überschritt und der Lymphknotenstatus positiv war. Es bestand ein linearer Zusammenhang zwischen der Ausdehnung der Läsion und der Anzahl befallener Lymphknoten (Carter et al., 1989).

2.6 Diagnostik des Mammakarzinoms

Da die frühzeitige Entdeckung des Brustkrebses für den Verlauf der Erkrankung entscheidend ist, besitzen die diagnostischen Verfahren einen hohen Stellenwert. Besonders die mitunter problematische Detektion der invasiv-lobulären Mammakarzinome stellt dabei hohe Anforderungen an den Radiologen sowie die im Einsatz befindlichen Methoden. Die Qualität der Bildgebung soll auf einem Niveau liegen, das die Darstellung kleinster Läsionen gewährleistet. Eine genaue Ermittlung von Herdlokalisierung und -größe ist für die erfolgreiche Therapieplanung unerlässlich.

2.6.1 Klinischer Befund und Anamnese

Die Erhebung der Anamnese sowie Inspektion und Palpation der Mammae, der axillären sowie supraaxillären Lymphknoten bilden wichtige Grundpfeiler der Primärdiagnostik. Im Rahmen der körperlichen Untersuchung kann ein invasives Malignom der Brust einen Knoten, Rötungen oder Einziehungen der Haut und Mamille hervorrufen. Meist handelt es sich dabei um Karzinome in einem fortgeschrittenen Stadium. Die klinische Untersuchung ist stark von der Erfahrung des

Arztes abhängig. Die Größe des Malignoms kann palpatorisch nur ungenau eingeschätzt werden.

Viele Karzinome bleiben mit dieser diagnostischen Methode unentdeckt. In einer Studie von Fischer waren 42 % der Karzinome klinisch okkult (Fischer et al., 1999).

Das ILC ist bei der Mehrheit der betroffenen Frauen als Masse palpatorisch nachweisbar. Größere Tumore können eine Fixation der Haut oder Einziehung der Mamille hervorrufen. Einige ILC mit diffusem Wachsmuster rufen jedoch keine klinisch erfassbaren Veränderungen hervor. In diesen Fällen lässt sich keine umschriebene Tumormasse palpieren (Tavassoli, 1992).

2.6.2 Mammographie

Die Röntgenmammographie ist eine anerkannte Methode zur Diagnostik bösartiger Brusttumore (Adler and Wahl, 1995). Vor allem die Darstellung von Malignomen in fettreichem Brustgewebe liefert bei entsprechender Erfahrung des Untersuchers gute Ergebnisse. In Deutschland wird die Mammographie bei symptomatischen Patientinnen und im Rahmen der Früherkennung eingesetzt. Sie ist momentan das einzige Screeningverfahren, bei dem eine Senkung der Brustkrebsmortalität nachweisbar ist (Tabar et al., 1985; Nyström et al., 2002).

Mit der Röntgenmammographie gelingt die Darstellung von Mikrokalk. Verkalkungen dieser Art liegen in einem Größenbereich um 0.1 mm. Ein suspekter Befund liegt vor, wenn die Mikroverkalkungen polymorph und fein-linear sind. Auch eine segmentale, lineare oder gruppale räumliche Anordnung mehrerer Verkalkungen wird gehäuft bei Malignomen beobachtet (Roth-Ganter, 2002). Suspekter Mikrokalk ist in zirka 80 % der In-situ-Karzinome enthalten (Schwartz et al., 1988; Goedde et al., 1992). Aber auch bei 30 - 40 % der invasiv-duktalem Mammakarzinome werden suspekte Verkalkungen nachgewiesen (Le Gal et al., 1992, Fischer, 1999). Beim ILC liegt dieser Anteil zwischen 1 - 28 % (Krecke and Gisvold, 1993; Cornford et al., 1995).

Einschränkungen in der Beurteilbarkeit können sich bei hormonell aktivem Brustgewebe und mastopathisch oder narbig veränderten Mammæ ergeben. Problematisch ist auch die Detektion von brustwandnahen und axillären Läsionen. Ebenso kann die Beurteilung von Tumorstrukturen in der Umgebung von Implantaten schwierig sein. Die mitunter schwierige Darstellung multifokaler und multizentrischer

Karzinomherde sowie die ungenaue Bestimmung der Herdgröße limitieren die Aussagekraft dieser Methode (Boetes et al., 1995).

Die Detektionsrate von invasiven Mammakarzinomen in der Mammographie liegt zwischen 85 und 95 % (Baker LH, 1982; Bird et al., 1992). Vor allem irreguläre Herde mit unscharfem oder sternförmigem Rand und Läsionen mit einer Dichte, die über der des Parenchyms liegt, gelten als suspekt (Roth-Ganter, 2002).

Die Mammographie ist bei der Entdeckung des ILC in einigen Studien weniger sensitiv. Für das invasiv-lobuläre Mammakarzinom werden in diesen Arbeiten Entdeckungsraten zwischen 47 und 92 % angegeben (Hilleren et al., 1991; Helvie et al., 1993; Krecke and Gisvold, 1993; Weinstein et al., 2001). Am häufigsten manifestiert sich das ILC als asymmetrische und schlecht abgrenzbare Läsion oder als irreguläre sternförmige Masse (Adler and Engel, 1990; Hilleren et al., 1991; Le Gal et al., 1992; Cornford et al., 1995). Dieses Erscheinungsbild bieten auch invasiv-duktales Karzinome in der überwiegenden Mehrheit. Häufiger als das IDC ist das ILC jedoch nur in einer Ebene zu sehen (Cornford et al., 1995). In einigen Fällen fehlt eine umschriebene sichtbare Tumormasse. Alterationen des Gewebes können gering sein oder fehlen (Sickles, 1991). Lediglich Asymmetrien der weichteildichten Strukturen oder Architekturstörungen sind dann hinweisgebend auf das Vorliegen eines invasiv-lobulären Karzinoms (Mendelson et al., 1989). Besonderheiten dieser Tumorart, die den röntgenmammographischen Nachweis zusätzlich erschweren, sind das häufige Fehlen von Verkalkungen sowie das multifokale Auftreten (Tavassoli, 1992). ILC sind aufgrund der genannten Befunde bei den für die Mammographie okkulten Krebsherden häufig überrepräsentiert (Holland et al., 1983; Adler and Engel, 1990; Krecke and Gisvold, 1993). Die spätere Entdeckung dieser Karzinome aufgrund der erschwerten Detektion würde erklären, dass die durchschnittliche Größe von ILC zum Diagnosezeitpunkt über der von nicht lobulären invasiven Mammakarzinomen liegt (Silverstein et al., 1994; Sastre-Garau et al., 1996)

2.6.3 Sonographie

Ergänzend zur Röntgenmammographie ist die Sonographie bei speziellen Fragestellungen allgemein anerkannt. Dieses Diagnostikum dient beispielsweise der Überprüfung palpatorisch auffälliger Befunde, die im Röntgenbild nicht dargestellt werden können oder keine eindeutige Charakterisierung zulassen (Boetes et al.,

1995; Butler et al., 1999). Dies trifft vor allem auf Frauen mit dichtem Brustgewebe zu. Da die Methode auch bei häufiger Anwendung nicht gesundheitsschädlich ist, kann sie zur engmaschigen Kontrolle unklarer Befunde eingesetzt werden. Die Untersuchung bedarf der ausreichenden Erfahrung des Arztes.

Die Sensitivität zur Entdeckung von Brustkrebs bei additiver Anwendung liegt bei etwa 85 % (Boetes et al., 1995). Bei der Bestimmung der Herdgröße besteht die Tendenz, die Tumorausdehnung zu unterschätzen (Boetes et al., 1995). Die sonographische Untersuchung nichtinvasiver Karzinome liefert in der Regel keinen spezifischen Befund (Fischer, 1999). Die Literaturangaben zur Entdeckungsrate des invasiv-lobulären Karzinoms liegen zwischen 68 – 88 % (Paramagul et al., 1995; Butler et al., 1999). Die Sensitivität von 88 % wurde bei Patientinnen erreicht, die neben dem ILC weitere Karzinomanteile anderer Histologie aufwiesen. Bei Malignomen unter 1 cm Größe sank die Sensitivität auf 25 % (Paramagul et al., 1995)

Invasiv-lobuläre Karzinome stellen sich in der Sonographie in der Mehrzahl als heterogene, echoarme Masse mit unscharfen oder irregulären Konturen und dorsalem Schallschatten dar. Weiterhin kann dieser Tumor als Herdschatten ohne diskrete Masse oder in Form eines lobulierten und gut abgrenzbaren Herdes sichtbar sein (Butler et al., 1999).

2.6.4 MR-Mammographie

Die Magnetresonanzmammographie stellt eine Ergänzung zu den konventionellen Verfahren dar. Die genauere Einschätzung der Herdgröße und die Darstellung zusätzlicher Läsionen in der mammographisch dichten Brust machen die MRM zu einem sinnvollen Komplementärdiagnostikum (Kaiser, 1989; Harms et al., 1993; Boetes et al., 1995; Esserman et al., 1999). In einer Untersuchung von Müller-Schimpfle ließ sich die Entdeckungsrate von Karzinomen durch die Kombination von Röntgenmammographie, Sonographie und MRM um 12 % im Vergleich zu Ultraschall und Mammographie allein erhöhen (Müller-Schimpfle et al., 1997b).

Während Röntgenmammographie und konventioneller Ultraschall morphologische Veränderungen abbilden, können mit der MR-Bildgebung zusätzlich hypervaskularisierte Areale dargestellt werden. Da Karzinome ab 2 mm Größe für ihr ungehemmtes Wachstum eine stärkere Durchblutung benötigen, werden in der Tumorumgebung vermehrt Gefäße und zahlreiche arteriovenöse Shunts ausgebildet.

Diese stehen in Kontakt mit bereits vorhandenen Gefäßen (Samejima and Yamazaki, 1988). Die Kapillaren in der Umgebung des Malignoms weisen eine erhöhte Permeabilität und gestörte Architektur auf (Conolly et al., 1989; Frouge et al., 1994). Ein intravenös injiziertes paramagnetisches Kontrastmittel reichert sich demzufolge im Tumorareal stärker als in gesundem Gewebe an.

Indikationen

Von Fischer werden folgende MR-Indikationen angegeben (Fischer, 1999):

- Einsatz bei diskrepantem Mammographie- und Ultraschallbefund
- präoperatives Staging bei bekanntem Mammakarzinom
- Differenzierung zwischen Narbe und Karzinom
- Verlaufskontrolle nach Tumorektomie
- Implantatkontrolle
- Suche nach unbekanntem Primum bei axillären Lymphknotenmetastasen
- Monitoring bei neoadjuvanter Chemotherapie

Sensitivität der MRM

Trotz vielfältiger methodischer Unterschiede und uneinheitlicher Interpretationskriterien besteht Einigkeit darüber, dass die MR-Mammographie mit Detektionsraten zwischen 86 und 100 % gute Ergebnisse bei der Entdeckung von Brustkrebs liefert (Heywang et al., 1989; Kaiser and Zeitler, 1989; Harms et al., 1993; Gilles et al., 1994). Die Angaben schwanken in Abhängigkeit von der Histologie der untersuchten Mammakarzinome. Weiterhin beeinflussen die verwendeten Untersuchungsparameter sowie die Erfahrung des Untersuchers das Ergebnis. Bei invasiv-duktalem Mammakarzinomen liegen die Angaben zur Sensitivität bei bis zu 100 % (Harms et al., 1993; Gilles et al., 1994). Die Detektionsraten von invasiv-lobulären Karzinomen sind demgegenüber geringer (Sittek et al., 1998).

Grenzen der MRM

Problematisch ist die mitunter geringe Spezifität, welche je nach Studiendesign zwischen 37 und 97 % liegt (Kaiser and Reiser, 1992; Harms et al., 1993). Die Spezifität von 37 % wurde in einer Studie ermittelt, bei der die Dignität eines Herdes anhand der An- oder Abwesenheit einer Kontrastmittelanreicherung (Enhancement) bestimmt wurde. Morphologische Kriterien wurden hierbei nicht in die Beurteilung einbezogen (Harms et al., 1993). Durch die Anwendung von Interpretationsmodellen mit multiplen diagnostischen Kriterien kann die Spezifität gesteigert werden (Liu et al., 1998)

In Abhängigkeit vom Menstruationszyklus ist bei jungen Frauen eine verstärkte Anreicherung von aktivem Drüsengewebe möglich. Dadurch können falsch positive Befunde provoziert werden (Kuhl et al., 1995; Müller-Schimpfle et al., 1997a). Eine MR-Mammographie sollte deshalb idealerweise in der zweiten Woche des weiblichen Zyklus stattfinden (Kuhl, 2000). Frauen, die Hormonpräparate einnehmen sowie Patientinnen, die kurz vor der MR-Untersuchung eine Biopsie erhalten haben oder deren Brust aus anderen Gründen entzündet ist, können ebenfalls ein intensiveres Enhancement zeigen. Eine neuere Untersuchung hat jedoch gezeigt, dass die Signalintensitätskurven hormonell behandelter Frauen in keinem Fall ein Plateau- oder Wash-out-Phänomen aufwiesen. Eine malignitätsverdächtige Kontrastmittelanreicherung trat somit nicht auf (Pfleiderer et al., 2004). Bei verschiedenen gutartigen Läsionen wie myxoiden Fibroadenomen oder fibrozystischen Veränderungen kann ebenfalls eine verstärkte Anflutung von Kontrastmittel erfolgen (Heywang et al., 1989; Weinreb and Newstead, 1995).

Aufgrund der limitierten Ortsauflösung der MRM ist die Darstellung von Mikrokalk nicht möglich. Für DCIS werden Entdeckungsraten von etwa 50 % angegeben (Fischer et al., 1996, Neubauer et al., 2003). Dennoch wird in einigen Studien von mammographisch und klinisch okkulten DCIS berichtet, die erst durch die MR-Mammographie zur Darstellung gebracht werden konnten (Soderstrom et al., 1996; Orel et al., 1997; Fischer et al., 1999). Von den hier genannten Verfahren ist die MR-Mammographie am kostenintensivsten.

Analyse der MR-Aufnahmen

Nach wie vor ist die MRM ein Verfahren, das sich noch in der Entwicklung befindet. Die Messprotokolle der einzelnen Zentren variieren erheblich (Hylton and Frankel, 1994; Hylton and Kinkel, 1998). Auch die Festlegung von Interpretationsrichtlinien zur Beurteilung klinisch wichtiger Läsionen steht noch aus. Die Forschungsarbeit der letzten Jahre hat jedoch dazu geführt, dass sich einige allgemein anerkannte Kriterien zur Einschätzung der Dignität eines Herdes durchgesetzt haben (Tab.1).

Tab.1: Kriterien zur Einschätzung der Dignität eines Herdes in der MRM

Hinweis auf Malignität	Hinweis auf Benignität
irregulärer Rand	glatter Rand
sternförmige Läsion	Lobulierung
frühe und starke KM-Anreicherung	ausbleibende KM-Anreicherung
Plateau-Phänomen	kontinuierlicher Anstieg der SI
Wash-out-Phänomen	Septen ohne KM-Anreicherung
Ringenhancement	
dendritisches Enhancement	

Erste Studien zu dieser Thematik zeigten, dass maligne Läsionen im Vergleich zu gutartigen Herden zu einer früheren und stärkeren Anreicherung von Kontrastmittel neigen (Kaiser and Zeitler, 1989; Heywang-Köbrunner, 1994). Die pathophysiologischen Zusammenhänge dieses Vorgangs sind nicht vollständig geklärt. Bekannt ist jedoch, dass Tumorzellen in der Lage sind, VEGF freizusetzen. Dieser Angiogenesefaktor induziert das Wachstum neuer Gefäße. Bereits vorhandene Kapillaren werden zu weiterem Wachstum angeregt. Es entstehen vergrößerte Gefäße mit einer erhöhten Permeabilität (Folkman and Klagsbrun, 1987; Folkman et al., 1989). Auf diese Weise kommt es aufgrund der erhöhten Gefäßdichte zu einer stärkeren Anflutung von Kontrastmittel in der Tumorumgebung.

Bei der Beurteilung der Kontrastmittelanreicherung über den Zeitraum der dynamischen Messungen findet man drei häufig wiederkehrende Muster (Abb.3). Einen kontinuierlichen Anstieg einer dynamischen Kurve beobachtet man in der Regel bei gutartigen Läsionen. Die Ausbildung eines Plateaus wird als suspekt gewertet. Ein starkes Malignitätskriterium liegt vor, wenn die Kontrastmittelkonzentration nach einem anfänglichen Anstieg rasch abfällt (Kaiser, 1994; Kuhl et al., 1999b). Dabei spricht man vom Wash-out-Phänomen (Abb.4). Dieser charakteristische Kurvenverlauf wird auf Kurzschlussverbindungen zwischen den im Rahmen der Tumorneoangiogenese gebildeten Gefäßen sowie deren erhöhte Permeabilität zurückgeführt (Buadu et al., 1996). Eine Untersuchung an 101 invasiven Mammakarzinomen ergab folgende Häufigkeiten der besprochenen Kurvenverläufe: Ein Auswaschen des Kontrastmittels trat bei etwa 57 % der Karzinome auf. Weitere 34 % zeigten ein Plateau-Phänomen. Ein linearer Anstieg der Kontrastmittelkonzentration wurde bei etwa 9% der Tumore beobachtet (Kuhl et al., 1999b).

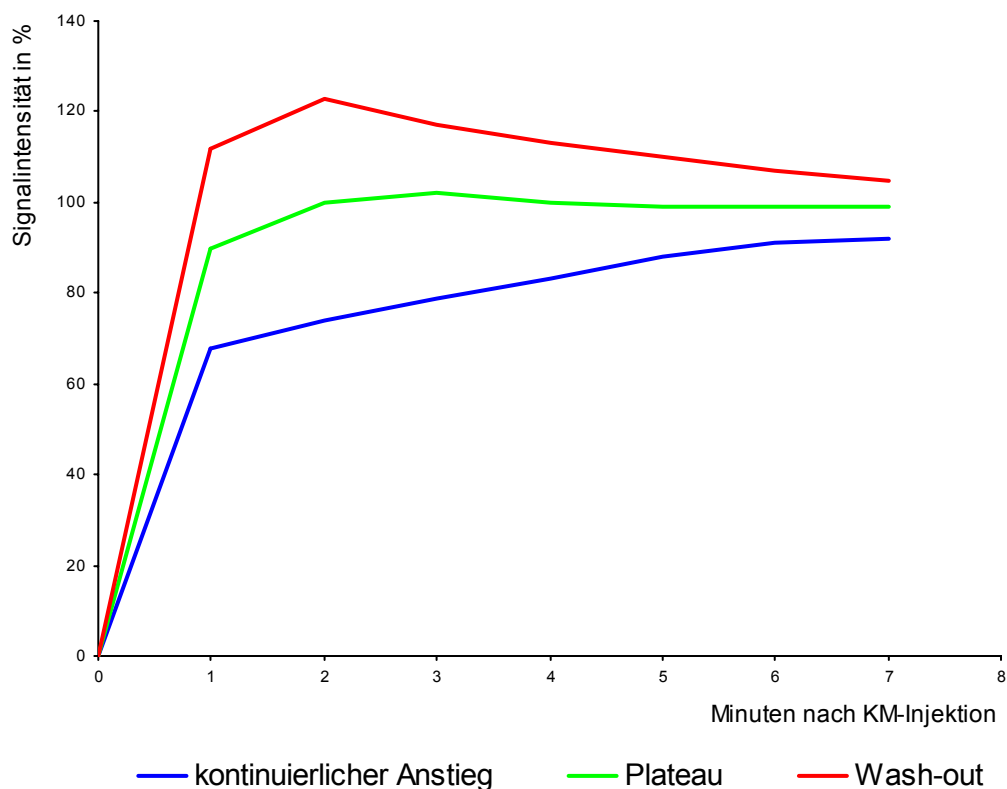


Abb.3: Graphische Darstellung einer kontinuierlichen, plateauförmigen und abfallenden Anreicherung des Kontrastmittels (modifiziert nach Kaiser, 1994)

In frühen Studien zum Kontrastmittelverhalten von Herden in der MRM nahm man an, dass kinetische Parameter ausreichen, um die Dignität einer Läsion einschätzen zu können. Spätere Untersuchungen zeigten jedoch, dass es Überschneidungen zwischen gut- und bösartigen Histologien gibt (Orel, 1999). In verschiedenen Analysen stellte sich heraus, dass neben der Dynamik eines Herdes auch seine Morphologie weitere Hinweise auf die Dignität geben kann (Nunes et al., 1997a; Orel, 1999; Wedegärtner et al., 2001).

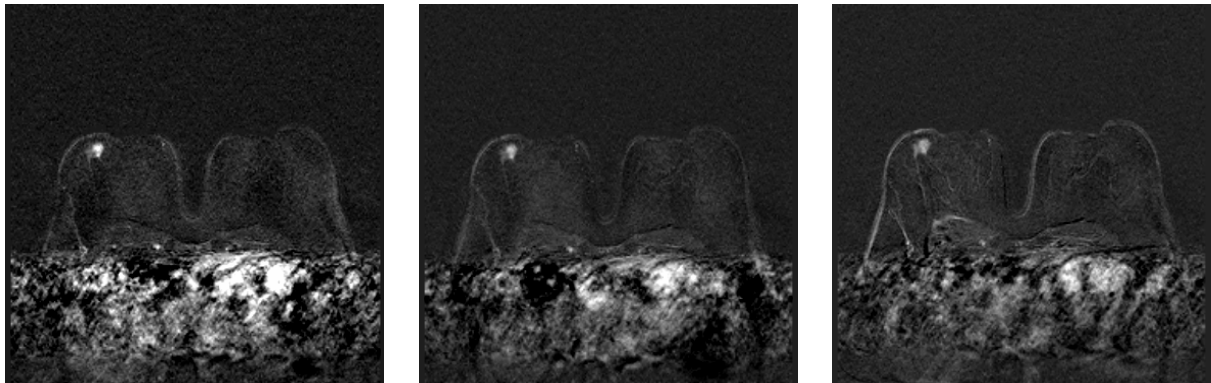


Abb.4: Wash-out-Phänomen bei einem ILC (Subtraktionsaufnahmen der 1., 2. und 7. Minute nach KM-Gabe)

Als malignitätsverdächtig gelten solide Herde mit irregulärem Rand oder sternförmigen Ausläufern (Tab.1) (Nunes et al., 2001). Ebenso weist eine ringförmige Anreicherung des Herdes auf ein bösartiges Geschehen hin (Abb.5). Laut Literaturangaben tritt es bei 30 – 66 % der invasiven Mammakarzinome auf (Kerlake et al., 1995, Stomper et al., 1995; Buadu et al., 1997). Eine hohe Gefäßdichte in der Peripherie im Vergleich zum Zentrum des Herdes wird als Ursache für das Ringenhancement gesehen (Orel et al., 1994; Buadu et al., 1997). Ein dendritisches Anreicherungsmuster beobachtet man vor allem bei DCIS-Herden. Es tritt jedoch auch bei invasiv-lobulären Karzinomen auf (Nunes et al., 2001). In den nativen T1-gewichteten Aufnahmen hat die Mehrzahl der invasiven Mammatumore ein parenchymäquivalentes Signalverhalten. Die Signalintensität in der T2-Gewichtung ist in der Regel iso- oder hypointens im Vergleich zum umgebenden Drüsenkörper (Kuhl et al., 1999a). Peritumoral kann sich gelegentlich eine Ödemzone befinden (Fischer, 1999).

Demgegenüber weisen Herde mit glatter oder lobulierter Begrenzung auf ein benignes Geschehen hin (Tab.1). Das gilt auch für Herde, die kein Kontrastmittel aufnehmen (Nunes et al., 1999; Nunes et al., 2001). Nichtanreichernde Septen innerhalb einer Läsion sind besonders spezifisch für ein Fibroadenom (Orel et al., 1994; Nunes et al., 1997a). Ebenso wird ein zentrifugales Enhancement überwiegend bei benignen Herdbefunden gesehen (Fischer, 1999)

Aufgrund dieser Untersuchungen hat sich die Erkenntnis durchgesetzt, dass die Zusammenschau dynamischer und morphologischer Merkmale die Genauigkeit der Methode verbessert (Orel et al., 1994; Weinreb and Newstead, 1995; Liu et al., 1998).

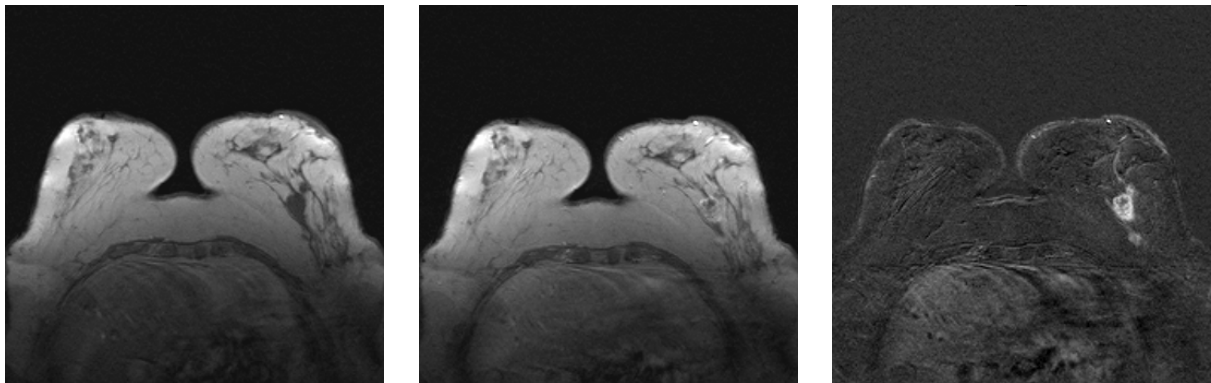


Abb.5: Ringenhancement eines ILC (v. l. n. r.: Nativaufnahme, 1 Minute nach KM-Gabe und Subtraktionsbild)

Vorteile der MR-Mammographie

Ist das Karzinom histologisch gesichert oder besteht ein dringender Verdacht für das Vorliegen eines Malignoms, kann der Einsatz der MRM Zusatzinformationen erbringen. Die Untersuchung kann zur Entdeckung weiterer mammographisch und klinisch okkultur Krebsherde beitragen (Heywang et al., 1989; Orel et al., 1995; Fischer et al., 1999). Die Entdeckungsrate kontralateraler Tumore ist mit der MRM höher als mit den herkömmlichen diagnostischen Methoden. In einer Studie von Fischer et al. konnten 15 von 19 kontralateralen Tumoren nur mit der MRM nachgewiesen werden (Fischer et al., 1999). Besonders brustwandnahe Herde werden oft besser als mit den konventionellen Verfahren dargestellt. Die MR-Mammographie

kann zur präoperativen Einschätzung der Tumorausdehnung eingesetzt werden. Die Größenangaben sind im Vergleich zur Mammographie und Sonographie genauer (Boetes et al., 1995; Rodenko et al., 1996; Mumtaz et al., 1997). Durch den Nachweis multifokaler, multizentrischer und kontralateraler Tumorstrukturen ist eine entsprechende Modifikation der ursprünglich geplanten Therapie möglich (Harms et al., 1993; Fischer et al., 1994; Mumtaz et al., 1997; Fischer et al., 1999). Da bei der Durchführung der MR-Mammographie keine ionisierenden Strahlen verwendet werden, ist sie in der Schwangerschaft einsetzbar.

Das invasiv-lobuläre Mammkarzinom in der MRM

Bisher sind nur wenige größere Untersuchungen an ILC in der MRM durchgeführt worden, die Aufschluss über Morphologie und Dynamik dieser Tumorart geben (Rodenko et al., 1996; Qayyum et al., 2002). Die Mehrzahl der ILC hat in den MRM-Aufnahmen ein malignomtypisches Aussehen. Rodenko et al. berichten, dass sich die untersuchten reinen ILC in 95 % als kontrastmittelanreichernde Masse mit Ausläufern in die Peripherie darstellen (Rodenko et al., 1996). In einer Arbeit von Qayyum et al. wird die Kontrastmittelverteilung in der Mehrzahl der Fälle als inhomogen eingestuft (Qayyum et al., 2002). Bei einer geringen Anzahl von ILC wird jedoch ein diffuses oder schwaches Enhancement beobachtet. Eine diskrete Tumormasse kann in einigen Fällen nicht dargestellt werden (Rodenko et al., 1996; Sittek et al., 1998; Nunes et al., 1999; Qayyum et al., 2002).

3. Ziele der Arbeit

Für die vorliegende Arbeit ergeben sich folgende Fragestellungen:

1. Wie stellen sich invasiv-lobuläre Mammakarzinome in der MR-Mammographie unter morphologischen und dynamischen Gesichtspunkten dar?
2. Zeigen reine invasiv-lobuläre Karzinome ein anderes Verhalten in der MRM als ILC mit zusätzlichen malignen Komponenten anderer Histologie?

Ziel dieser Arbeit ist es, einen Beitrag zur verbesserten Diagnostik des ILC in der MR-Mammographie zu leisten und damit zur Vermeidung falsch negativer Befunde beizutragen.

4. Material und Methoden

4.1 Patientinnen

Im Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Friedrich-Schiller-Universität Jena wurden vom 22. Dezember 1994 bis 31. Dezember 2001 insgesamt 3583 MR-Mammographien durchgeführt.

Es bestanden folgende Indikationen zur Durchführung einer MR-Mammographie:

- diskrepante Beurteilung der Dignität eines Herdbefundes in Röntgenmammographie, Ultraschall und/oder klinischer Untersuchung
- präoperatives Staging zur Bestimmung der Ausdehnung und Lokalisation des Herdes sowie Ausschluss von Multizentrität, Multifokalität und Bilateralität
- Rezidivkontrolle im Rahmen der Tumornachsorge
- Kontrolle von Implantaten hinsichtlich Intaktheit und regelrechtem Sitz
- Überprüfung der Wirksamkeit einer neoadjuvanten Chemotherapie

Um eine möglichst optimale Vergleichbarkeit der histologischen Ergebnisse zu gewährleisten, wurden in diese Studie nur ambulant und/oder stationär betreute Patientinnen der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Jena einbezogen. Die Studienteilnehmerinnen erhielten eine Operation ausschließlich an dieser Einrichtung. Um sicherzustellen, dass es sich um den in der MR-Untersuchung gesehenen Herd handelt, wurden genaue Lokalisationsbeschreibungen in Bezug zur Mamille im MRT-Befund angegeben. Gegebenenfalls demonstrierten die Radiologen die Bilder dem operierenden Gynäkologen.

Die entnommenen Gewebeproben aller Studienteilnehmerinnen erhielten am Institut für Pathologie der FSU Jena eine histologische Aufarbeitung. Das Operationsmaterial wurde in 5 µm dünne Schichten im Abstand von 5 mm geschnitten. Anschließend behandelte man das Gewebe mit einer Hämatoxylin-Eosin-Färbung. Handelte es sich um eine bösartige Neubildung, so wurde diese nach dem TNM-

System der UICC klassifiziert. Weiterhin erfolgte die Durchführung immunhistologischer Untersuchungen. Diese umfassten die Bestimmung des Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus sowie des prozentualen Anteils von c-erb-B2-Onkogen-exprimierenden Zellen.

Patientinnen wurden von der Studie ausgeschlossen, wenn kurz vor dem MRT-Termin folgende Interventionen erfolgt waren:

- invasiver Eingriff an der Mamma
- Chemotherapie
- Bestrahlung der Brust

Insgesamt wurden durch die UFK Jena 1035 Frauen zur MRM an unser Institut überwiesen. Bei 694 Patientinnen konnten die Daten im Archiv der UFK vollständig erhoben werden und es lag keiner der oben genannten Ausschlussgründe vor. Die Frauen waren zwischen 16 und 85 Jahre alt (Durchschnittsalter 55 Jahre). Bei diesen 694 Patientinnen wurden insgesamt 793 Herde diagnostiziert (Abb.6). Davon erhielten 778 Herde eine Operation. Laut histopathologischem Untersuchungsbericht waren 514 Fälle maligne und 264 Fälle benigne. Bei den übrigen 15 Herden führte man eine Stanzbiopsie durch, wobei ein gutartiger Befund erhoben wurde. 13 der 15 stanzbiopsisch gesicherten Herde erhielten eine Verlaufskontrolle in Form von Röntgenmammographie beziehungsweise MRM. Die Verlaufskontrollen fanden nach 5 bis 52 Monaten statt (Durchschnitt 28.1 Monate).

Unter den 514 malignen Läsionen befanden sich 115 invasiv-lobuläre Karzinome, die bei 110 Patientinnen auftraten. Morphologische und dynamische Merkmale dieser 115 ILC wurden in der retrospektiven Untersuchung charakterisiert. Dabei erhielten 5 Patientinnen jeweils zwei Herdbeschreibungen: zwei Frauen hatten einen bilateralen Befund, bei zwei Frauen wurde ein ILC und zwei Jahre später ein Lokalrezidiv beschrieben und eine Patientin entwickelte zwei Jahre nach dem ersten Karzinombefund ein kontralaterales Karzinom (Tab.2). Da aus statistischen Gründen von jeder beobachteten Frau nur eine Karzinombeschreibung in die Arbeit einfließen sollte, wurde bei metachronen ILC die zeitlich erste Herdbeschreibung in der Studie verwendet. Die Daten der synchronen Karzinome flossen nicht in die Untersuchung ein. Somit wurden 7 der 115 ILC nicht in die Ergebnisauswertung eingeschlossen

(Tab.2). Die 108 in dieser Studie betrachteten Patientinnen waren zum Zeitpunkt der Untersuchung zwischen 33 und 86 Jahre alt (Durchschnittsalter 61.1 ± 10.6 Jahre).

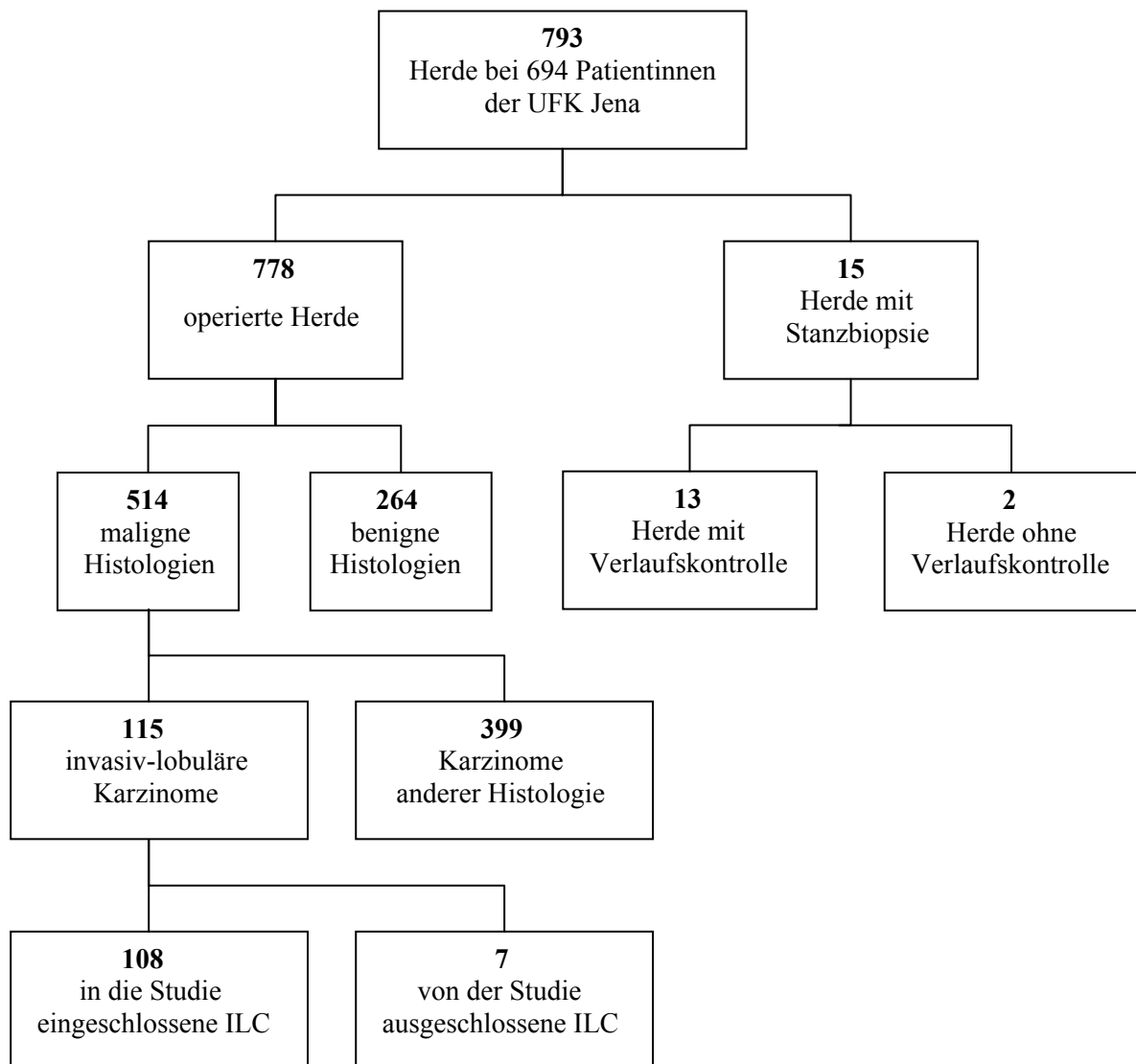


Abb.6: Anzahl, weitere Abklärung und Dignität der histologisch verifizierten Herde

Tab.2: Ursachen und Anzahl der von der Bewertung ausgeschlossenen ILC

Ursache des Ausschlusses	Anzahl der Patientinnen	Anzahl der ausgeschlossenen Herdbeschreibungen
Bilaterales Karzinom	2	4
Lokalrezidiv nach 2 Jahren	2	2
Kontralaterales Karzinom nach 2 Jahren	1	1
Summe	$\Sigma=5$	$\Sigma=7$

Histologisch handelte es sich um 53 reine invasiv-lobuläre Karzinome. Diese werden in der weiteren Besprechung zur Gruppe A gezählt. Bei den restlichen 55 ILC wurden in der histopathologischen Untersuchung weitere invasive und/oder nicht-invasive Tumoranteile gefunden. Sie bilden die Gruppe B (Tab.3).

Tab.3: Anzahl der reinen und gemischten ILC

Gruppe	Histologie	Anzahl der Einzelhistologien	Anzahl der Karzinome einer Gruppe
A	reines ILC	53	53
B	ILC mit IDC	13	55
	ILC mit IDC und CIS	3	
	ILC mit CIS	35	
	ILC mit TC	2	
	ILC mit TC und CIS	2	
	Summe	$\Sigma=108$	$\Sigma=108$

Die 55 gemischten Histologien setzen sich wie folgt zusammen: 13 lobuläre Karzinome enthielten zusätzlich Anteile eines invasiv-duktales Karzinoms. In drei Fällen wurden neben dem ILC invasiv-duktales und In-situ-Komponenten nachgewiesen. Bei 35 ILC wurden weitere In-situ-Karzinome festgestellt. Zwei lobuläre Karzinome enthielten ein tubuläres Karzinom. In zwei weiteren Fällen war neben einem tubulären Karzinom ein In-situ-Karzinom nachweisbar.

Der kleinste Karzinomherd hatte in der MRM-Aufnahme eine Ausdehnung von 4 mm. Der größte Tumor war 140 mm groß. Der Mittelwert aller Herde beträgt 28.6 mm (Standardabweichung: 26.7). Für die ILC der Gruppe A ergibt sich dabei ein Mittelwert von 35.3 mm, für Karzinome der Gruppe B beträgt er 22.2 mm.

4.2 Untersuchungsablauf

4.2.1 Mammographie und klinische Untersuchung

Vor dem MRT-Termin führte man bei allen Patientinnen nach erfolgter Inspektion und Palpation eine Röntgenmammographie durch. Etwa 60 % der Frauen erhielten die Untersuchungen am IDIR Jena. Die übrigen Patientinnen hatten diese schon in anderen Kliniken oder Praxen erhalten. Als klinisch suspekt wurden vor allem eine neu aufgetretene Retraktion der Mamille, lokale Hautveränderungen, Konsistenzveränderungen des Gewebes und eine pathologische Sekretion gewertet.

Für die Mammographie verwendete man am IDIR das digitale System Senograph DMR (General Electric, Buc, Frankreich) und das konventionelle Gerät Mammo-Diagnost UC (Philips, Einthoven, Niederlande). Die Aufnahmen entstanden im schrägen und kраниokaudalen Strahlengang und es wurden Film-Folien-Kombinationen (MIN-R) unter Verwendung der Mammographiefilme DH beziehungsweise M 2000 eingesetzt (Kodak, Winsor, Colorado, USA).

4.2.2 Sonographie

Bei mammographisch schwer beurteilbarem Drüsengewebe erhielt die Patientin eine additive sonographische Untersuchung. Es wurden die Geräte Sonoline Versa Pro

(Siemens, Erlangen, Deutschland) und HDI 5000 (ATL, Philips, Einthoven) verwendet. Man arbeitete mit Schallkopffrequenzen von 7,5 MHz beziehungsweise 5 bis 12 MHz. Vor allem echoarme Herde mit dorsalem Schallschatten, inhomogene Echostrukturen, die Beobachtung unregelmäßiger Herdkonturen und die Ausrichtung des suspekten Gewebeabschnittes senkrecht zum Schallkopf wurden als malignomverdächtig gewertet.

4.2.3 MR-Mammographie

Das verwendete MRT-Gerät Gyroscan ACS II (Philips Medizintechnik, Hamburg, Deutschland) arbeitete mit einer Feldstärke von 1.5 Tesla. Die Untersuchung der Brust wurde in Bauchlage unter Einsatz einer Mamma-Doppelspule der Firma Philips ausgeführt. Deformationen der Mammæ sollten nach Möglichkeit vermieden werden. Vor Beginn der Messungen erhob der Arzt die Anamnese. Dabei wurden unter anderem Informationen über eine etwaige Medikation, den Zeitpunkt der letzten Menstruation und bereits stattgefundenen Eingriffe an der Brust in Erfahrung gebracht. Bevor die MR-Untersuchung begann, wurde ein venöser Zugang in eine Kubitalvene oder, wenn das nicht möglich war, in eine Vene des Handrückens gelegt. Alle MR-Untersuchungen liefen nach einem einheitlichen Protokoll ab (Tab.4).

Tab.4: Daten des MRM-Messprotokolls

Sequenz	Wichtung	Orientierung	TR (msec)	TE (msec)	Flip- winkel (°)	Schicht- dicke (mm)	Gap (mm)	FOV (mm)	Matrix (Pixel)
1 SE	T1	transversal	121	13	90	5.0	3.0	450	179 x 256
2 FFE	T1	coronar	96	5	80	4	0.4	350	205 x 256
3 FFE*	T1	transversal	97	5	80	4	0.4	350	256 x 256
4 FFE	T1	coronar	96	5	80	4	0.4	350	205 x 256
5 TSE	T2	transversal	4000	300	90	4	0.4	350	193 x 256

*dynamische Messung nach intravenöser Gabe von 0.1 mmol Gd-DTPA / kg Körpergewicht

1. Zuerst wurde die T1-gewichtete Scout-Sequenz aufgenommen. Man arbeitete mit einer Relaxationszeit von 121 msec, einer Echozeit von 13 msec, einem Flipwinkel von 90° und einem FOV von 450 mm. Die Schichtdicke betrug 5.0 mm bei einer gap-Größe von 3.0 mm. Die Bildmatrix hatte 179 x 256 Pixel. Während dieser Sequenz wurde die Parenchymverteilung registriert und der Bildausschnitt entsprechend eingestellt. Traten Inhomogenitäten auf, fand nach entsprechender Veränderung der Einstellungen eine Wiederholung der Aufnahmen statt.
2. Darauf folgten die T1-gewichteten dynamischen multi-slice 2D FFE-Sequenzen in coronarer Orientierung. Es wurden folgende Einstellungen verwendet: TR 96 msec, TE 5.0 msec, Flipwinkel 80°, Schichtdicke 4.0 mm, gap 0.4 mm und FOV 350 mm. Die Matrix hatte 205 x 256 Pixel.
3. Nach Aufnahme der transversalen Nativbilder injizierte man das Kontrastmittel Gadolinium-DTPA (Magnevist, Schering, Berlin, Deutschland) in einer Dosierung von 0.1 mmol/kg Körpergewicht innerhalb von 10 Sekunden im Bolus und unmittelbar danach 20 ml physiologische Kochsalzlösung (beziehungsweise 30 ml bei Punktion einer Vene des Handrückens). Nach dieser Injektion wurde der dynamische Scan unter identischen Messbedingungen über 7 Minuten fortgesetzt, wobei die Aufnahmen im 60-Sekunden-Intervall aquiriert wurden. Die Messdaten lauteten wie folgt: TR 97 msec, TE 5 msec, Flipwinkel 80°, Schichtdicke 4.0 mm, gap-Größe 0.4 mm und FOV 350 mm. Es wurde eine Bildmatrix mit 256 x 256 Pixeln verwendet. Die räumliche Auflösung betrug 1.25 mm.
4. Danach wurden die T1-gewichteten koronaren Aufnahmen zirka zehn Minuten nach Kontrastmittelgabe wiederholt. Die Messeinstellungen entsprachen den unter 2. genannten Parametern.
5. Abschließend nahm man die T2-gewichteten Turbo-Spin-Echo-Bilder auf, wobei identische transversale Schnittebenen genutzt wurden. Die Messdaten lauteten: TR 4000 msec, TE 300 msec, Flipwinkel 90°, Schichtdicke 4.0 mm. Es wurde mit einer Bildmatrix von 193 x 256 Pixeln gearbeitet (Tab.4).

Bei bestimmten Fragestellungen wie beispielsweise der brustwandnahen Lage eines Herdes, nahm man die unter 2. und 4. genannten Aufnahmen in transversaler Orientierung auf. Entsprechend erfolgte die unter 3. beschriebene Datenaquisition in coronarer Schnittführung.

Zusätzlich zu den im Messprotokoll beschriebenen Aufnahmen wurden Subtraktionsaufnahmen beurteilt. Diese Bilder werden mit Hilfe eines Softwareprogrammes aus den Prä- und Postkontrastbildern korrespondierender Schnittebenen erstellt. Die Gesamtzeit der Untersuchung betrug etwa 25 Minuten.

4.3 Bildauswertung

4.3.1 Initiale Diagnostik

Die Bildauswertung erfolgte in der Routinediagnostik an der Bedienkonsole des MR-Gerätes durch einen Assistenzarzt mit Initialerfahrung und einen Facharzt für Radiologie. Bei der Beurteilung der Herde wurden die transversalen und koronaren T1-gewichteten Aufnahmen vor und nach Kontrastmittelapplikation und die T2-gewichteten Bilder betrachtet. Um Anreicherungsareale schneller ermitteln zu können, beurteilte man zusätzlich Subtraktionsaufnahmen. Durch den Einsatz eines in Größe und Form variierbaren Messfeldes (ROI) war es den Diagnostikern möglich, die Kontrastmittelanreicherung bestimmter Herde im Zeitverlauf anhand einer Signalintensitätskurve beurteilen zu können. Die Positionierung des Feldes erfolgte in dem innerhalb der ersten zwei Minuten nach Kontrastmittelapplikation am stärksten anreichernden Gebiet einer Läsion. Pro Herd wurden 2 bis 20 verschiedene Kurven analysiert, wobei bei der Beurteilung darauf geachtet werden musste, dass Bewegungen der Patientin die Berechnung nicht verfälschen. Die Kurvenberechnung erfolgte durch eine Software des Geräteherstellers. Richtungsweisend für die Diagnosefindung war das Kontrastmittelanreicherungsverhalten.

Als malignitätsverdächtig galten folgende Kriterien:

- *Wash-in-Phänomen*: Anstieg der Signalintensitätskurve über mindestens 90 % innerhalb der ersten Minute nach Gadoliniumgabe (Kaiser, 1994)
- *Plateau-Phänomen*: nach schnellem initialen Anstieg kommt es zum Sistieren der Signalintensität (Kaiser, 1994)
- *Wash-out-Phänomen* (Abb.4): nach schnellem initialen Anstieg folgt ein rascher Abfall der Signalintensität (Kaiser, 1994)

- *signalarme Darstellung im T2-gewichteten Bild*: der Herd ist im Vergleich zum Drüsengewebe iso- oder hypointens (Kuhl et al., 1999a)
- *sternförmige* oder *irreguläre Herdform* in den nativen T1-gewichteten Aufnahmen (Abb.7)
- *unscharfer Läsionsrand*
- *ringförmiges* oder *zentripetales Enhancement* (Abb.5)
- seit 1998 die Beobachtung einer *unilateralen* oder *segmentalen* Anreicherung nach Ausschluss einer vorangegangenen Operation oder Bestrahlung (Abb.8)

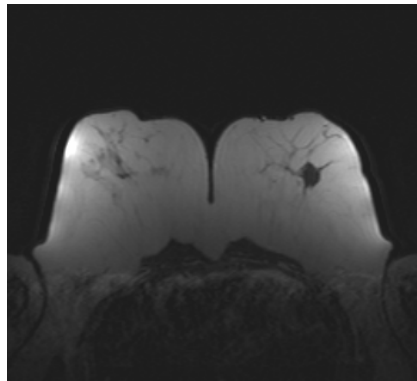


Abb.7: Native Aufnahme eines sternförmigen ILC

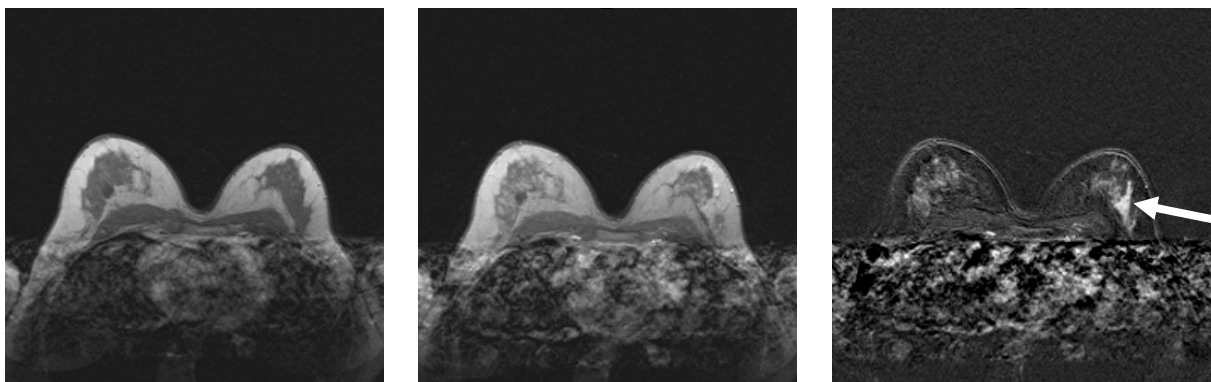


Abb.8: ILC mit segmentaler Anreicherung (v. l. n. r.: Nativaufnahme, 2 Min. nach KM-Gabe, Subtraktionsbild)

Schließlich erfolgte nach Beendigung der Datenanalyse durch beide Untersucher eine Beurteilung im Konsensus. Die Aufnahmen wurden auf Filmen von 14 x 17 Zoll ausgedruckt und auf magneto-optischen Speichermedien archiviert.

4.3.2 Retrospektive Analyse

Im Rahmen der retrospektiven Studie bewerteten zwei Radiologen mit mehrjähriger MRM-Erfahrung alle Aufnahmen erneut. Die Bilder lagen in geprinteter Form vor und wurden in zufälliger Reihenfolge angesehen. Ebenso wie die Ärzte in der initialen Diagnostik erhielten die Untersucher Informationen über die bisherige Krankengeschichte der Patientin sowie über stattgehabte Untersuchungen der Brust. Beide Ärzte mussten in Unkenntnis des damaligen MRM-Befundes und des histologischen Ergebnisses nach Beendigung der Bildbewertung eine Einigung erzielen. Da die Auswertung nicht an der Konsole stattfand und deshalb keine Signalintensitätskurven vorlagen, wurde die Signalintensität visuell eingeschätzt.

Im Rahmen der retrospektiven Datenanalyse wurden insgesamt 17 Kriterien zur Charakterisierung eines Herdes untersucht. Es handelte sich dabei um Kriterien aus der initialen Diagnostik und Merkmale, die bereits in anderen Studien zur Evaluation von Herdbefunden genutzt worden waren (Fischer et al., 1999; Schnall and Ikeda, 1999; Brown et al., 2000; Ikeda et al., 2001). Zusätzlich wurden neue Kriterien definiert. Dazu gehören Blooming-, Root- und Hook-sign.

Anhand der nativen T1-gewichteten Aufnahmen wurden folgende morphologische Merkmale beurteilt:

- **Rand:** unscharf / glatt
- **Herdforn:** rund / linear / lobuliert (Abb.14) / irregulär / sternförmig / retikulär
- **Binnenstruktur** des Herdes: homogen / inhomogen
- **Septen** innerhalb des Tumors: nicht vorhanden / vorhanden und ohne Enhancement / vorhanden und mit Enhancement
- **Signalintensität** des Herdes: hypo- / iso- / hyperintens im Vergleich zum Drüsengewebe
- **Cutisverdickung:** vorhanden / nicht vorhanden (Abb.15)

Die Beurteilung der Haut war zusätzlich auch in T2-gewichteten Aufnahmen möglich (Abb.15). Bei der Charakterisierung des Tumors in den Nativaufnahmen konnte es vorkommen, dass sich der Herd nicht eindeutig vom umgebenden Drüsengewebe abgrenzen lies. In solchen Fällen wurde die Herdmorphologie anhand der dynamischen Aufnahmen, die eine Minute nach Kontrastmittelgabe erstellt worden waren, sowie der S1-Bilder analysiert.

Das Kontrastmittelverhalten wurde nach Beurteilung der dynamischen Scans und Subtraktionsbilder wie folgt klassifiziert:

- **Kontrastmittelanreicherung:** homogen / inhomogen / zentripetal / zentrifugal/ segmental
Das Kriterium „segmental“ wurde verwendet, wenn eine dreiecksförmige Anreicherungsregion mit der Spitze in Richtung Brustwarze beobachtet wurde (Abb.8).
- **Plateau-Phänomen:** vorhanden / nicht vorhanden
- **Wash-out-Phänomen:** vorhanden / nicht vorhanden (Abb.4)
- **Blooming-sign:** vorhanden / nicht vorhanden
Das Blooming-sign charakterisierte eine scharfe Abgrenzung des Kontrastmittels am Läsionsrand in S1, die im nachfolgenden Subtraktionsbild unscharf wurde (Abb.10).
- **asymmetrische Mamillenanreicherung:** vorhanden / nicht vorhanden
Dabei handelte es sich um eine im Seitenvergleich verschieden starke Kontrastmittelanreicherung der Brustwarzen (Abb.9).
- **unterbrochener Mamillensaum:** vorhanden / nicht vorhanden (Abb.11)
Dieses Merkmal lag vor, wenn sich der weniger kontrastmittelaufnehmende Bereich unmittelbar retromamillär von stärker kontrastmittelanreichernden Strukturen unterbrochen wurde.
- **Gefäß:** nicht vorhanden / zum Herd führend / prominent
Ein Gefäß mit einem auffällig vergrößerten Durchmesser auf der Seite des Herdes wurde als prominent bezeichnet (Abb.9).

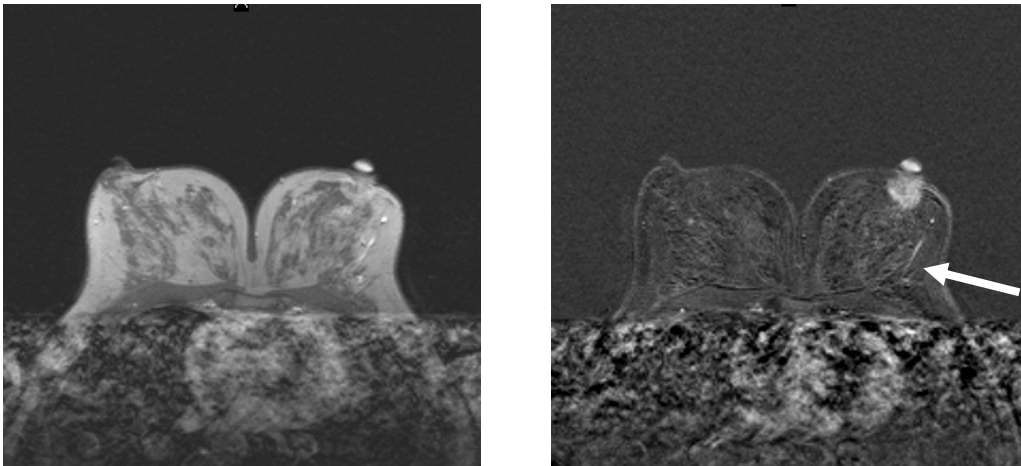


Abb.9: Asymmetrisches Mamillenenhancement und prominentes Gefäß (Pfeil) bei retromamillär lokalisiertem ILC

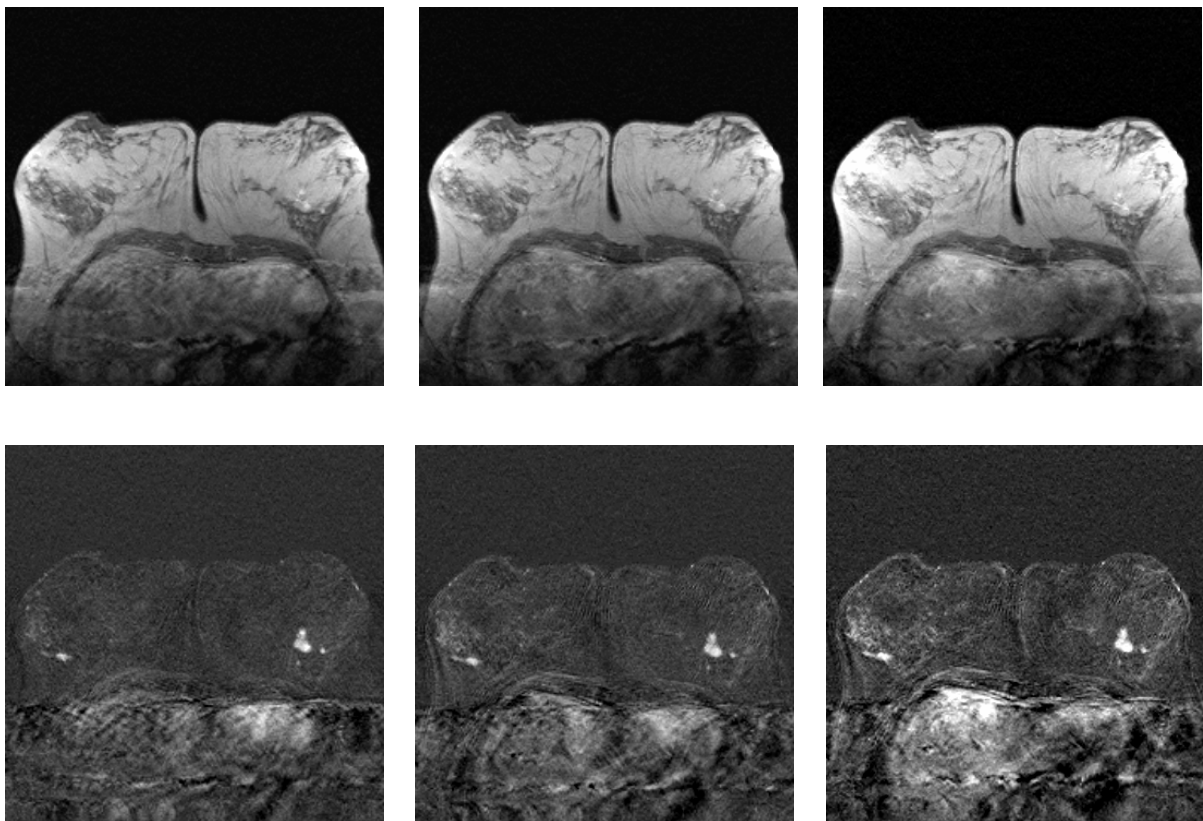


Abb.10: Blooming-sign bei einem ILC in der linken Brust (1.,2. und 3. Minute nach KM-Gabe)

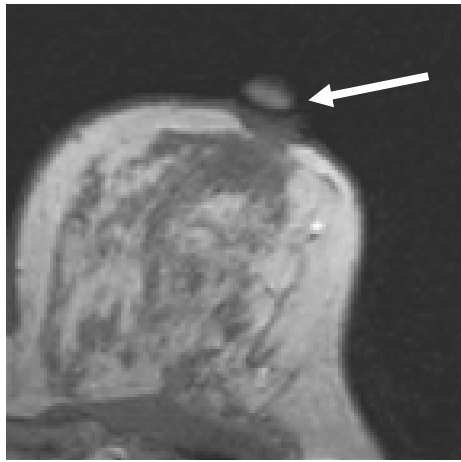


Abb.11: Intakter Mamillensaum

Bei der Betrachtung der T2-gewichteten Aufnahmen wurden folgende Kriterien beurteilt:

- **Signalintensität:** signalreich / signalarm / außen signalreich, innen signalarm
Als signalreich wurde in der T2-gewichteten Aufnahme ein Herd beschrieben, der im Vergleich zum umgebenden Drüsengewebe hell war. Signalarme Läsionen waren entweder iso- oder hypointens gegenüber dem Parenchym.
- **Root-sign:** vorhanden / nicht vorhanden
Als Root-sign wurde ein „wurzelartiger“ Tumorausläufer in das umgebende Gewebe bezeichnet (Abb.12).
- **Hook-sign:** vorhanden / nicht vorhanden
Ein Hook-sign lag vor, wenn ein Tumorausläufer vorhanden war, der den präpektoralen Fettsaum durchbrach und Kontakt zum Brustmuskel hatte (Abb.13, 15).
- **Ödem:** perifokal / diffus; unilateral / bilateral
Eine Flüssigkeitsansammlung in Form eines Ödems stellt sich in den T2-gewichteten Aufnahmen in einer wesentlich stärkeren Signalintensität als das umgebende Gewebe dar. Je nach Anordnung als helles Areal in der unmittelbaren Umgebung des Tumors oder als fein verteilte Tröpfchenansammlung in der gesamten Brust wurde die Lokalisationsbeschreibung in „perifokal“ oder „diffus“ unterteilt (Abb.16, 17).

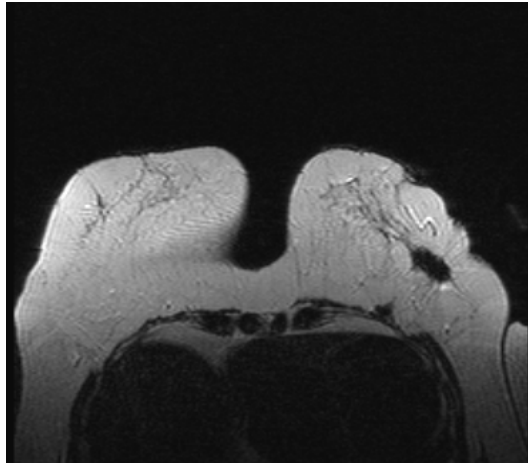


Abb.12: Root-sign: ILC mit mehreren wurzelartigen Ausläufern (T2-gewichteten Aufnahme)

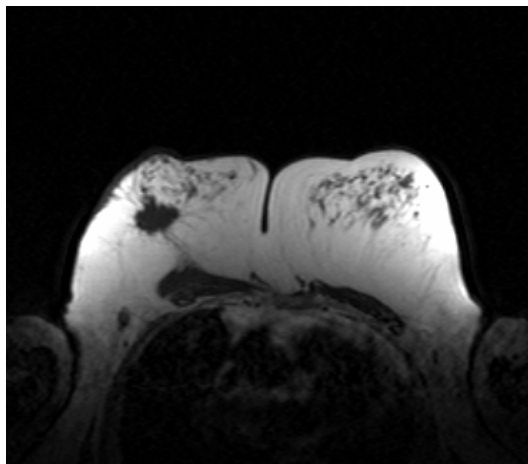


Abb.13: Hook-sign: Tumorausläufer mit Kontakt zum Brustmuskel (T2-gewichtete Aufnahme)

4.4 Statistische Auswertung

Die Ergebnisauswertung wurde mittels des Softwareprogrammes SPSS (Version 11.0.1) ausgeführt. Bei der Prüfung auf signifikante Unterschiede zwischen Merkmalsausprägungen der Gruppe der reinen invasiv-lobulären Karzinome (Gruppe A) und den gemischten Histologien (Gruppe B) verwendeten wir den Chi-Quadrat-Test. Traten erwartete Häufigkeiten unter 5 auf, wurde der exakte Test nach Fischer genutzt. Die Überprüfung fand auf dem Signifikanzniveau von $\alpha = 0.05$ statt.

5. Ergebnisse und Auswertung

5.1 Darstellung der invasiv-lobulären Karzinome unter morphologischen und dynamischen Gesichtspunkten

5.1.1 T1-gewichtete Aufnahmen: Morphologie

86 % (93/108) der Malignome stellten sich mit einem unscharfen Rand dar, während 14 % (15/108) einen scharfen Rand aufwiesen (Tab.5).

Eine irreguläre Konfiguration hatten 35 % (38/108) der Läsionen. In 29 % (31/108) der Fälle war der Herd sternförmig. 20 % (22/108) der Karzinome hatten eine runde Form. Bei 9 % (10/108) wurde ein retikulärer Herd beschrieben. 6 % (6/108) der ILC waren lobuliert (Abb.14). Ein Karzinom (1 %) hatte ein lineares Wachsmuster.

Die Binnenstruktur wurde bei 69 % (75/108) der Fälle als inhomogen eingestuft. Eine homogene Binnenstruktur hatten demgegenüber 31 % (33/108) der Karzinome.

Bei 97 % (105/108) der invasiv-lobulären Mammakarzinome waren keine Septen vorhanden. Bei 3 % (3/108) der Fälle wurden Septen beschrieben, die in der dynamischen Messung kein Kontrastmittel aufnahmen. In der Untersuchungsgruppe befand sich kein Karzinom mit kontrastmittelanreichernden Septen.

55 % (59/108) der Tumore waren in der T1-gewichteten Aufnahme hypointens im Vergleich zum umgebenden Drüsengewebe. Bei 45 % (49/108) der ILC wurde eine isointense Signalintensität beschrieben. Eine hyperintense Darstellung in der T1-gewichteten Aufnahme wurde bei keinem Karzinom beobachtet.

Während bei 13 % (14/108) der Frauen eine Cutisverdickung vorlag, fiel bei 87 % (94/108) der untersuchten Patientinnen keine Veränderung der Haut auf (Abb.15).

Bei 7 der 14 Patientinnen mit einer Cutisverdickung gingen mögliche Ursachen für die Hautveränderung aus der Anamnese hervor (Tab.6). Vier Frauen hatten eine veränderte Haut nach einer Mastektomie. Bei zwei Patientinnen war eine brusterhaltende Therapie mit nachfolgender Bestrahlung erfolgt. Bei einer Frau war eine Entzündung der Brust bekannt. In den restlichen 7 Fällen konnte aufgrund der Anamnese keine Ursache für die Hautverdickung festgestellt werden. Bei diesen Frauen wurde im histologischen Bericht in 3 Fällen eine Hautinfiltration des Tumors angegeben.

Tab.5: Anzahl und relative Häufigkeit morphologischer Kriterien im T1-gewichteten Bild

Morphologie im T1-gewichteten Bild	Antwortmöglichkeiten	Anzahl (relative Häufigkeit)
<i>Rand</i>	unscharf	93/108 (0.86)
	glatt	15/108 (0.14)
<i>Form</i>	irregulär	38/108 (0.35)
	sternförmig	31/108 (0.29)
	rund	22/108 (0.20)
	retikulär	10/108 (0.09)
	lobuliert	6/108 (0.06)
	linear	1/108 (0.01)
<i>Binnenstruktur</i>	inhomogen	75/108 (0.69)
	homogen	33/108 (0.31)
<i>Septen</i>	nicht vorhanden	105/108 (0.97)
	vorhanden und ohne Enhancement	3/108 (0.03)
	vorhanden und mit Enhancement	0
<i>T1-Wichtung</i>	hypointens zum umgebenden Drüsengewebe	59/108 (0.55)
	isointens zum umgebenden Drüsengewebe	49/108 (0.45)
	hyperintens zum umgebenden Drüsengewebe	0
<i>Cutisverdickung</i>	vorhanden	14/108 (0.13)
	nicht vorhanden	94/108 (0.87)

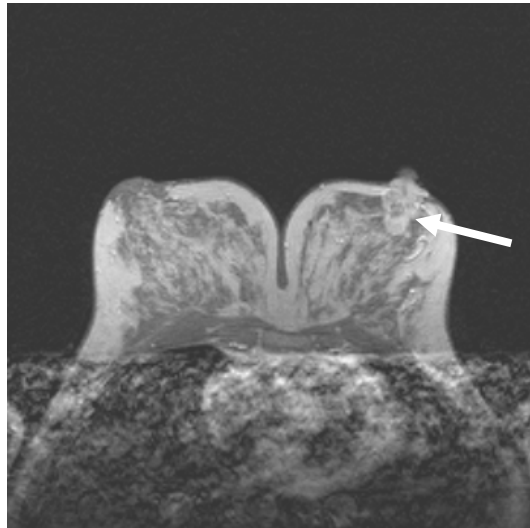


Abb.14: Lobuliertes ILC mit retromammillärer Lokalisation in der linken Brust

Tab.6: Anamnестische Angaben zu Herden mit Cutisverdickung

Mögliche Ursache der Cutisverdickung	Anzahl der Herde mit Cutisverdickung
Zustand nach Mastektomie	4
Zustand nach BET und Radiatio	2
Entzündung der Brust	1
keine anamnестischen Auffälligkeiten	7
Summe	$\Sigma=14$

5.1.2 T1-gewichtete Aufnahmen: Dynamik

Die Auswertung der Postkontrastaufnahmen ergab bei 42 % (45/108) der Herde eine inhomogene Verteilung des Kontrastmittels (Tab.7). Bei 31 % (33/108) der Karzine floss das Kontrastmittel zentripetal in das Tumorzentrum. 16 % (17/108) der untersuchten Läsionen hatten ein homogenes Enhancement. Eine segmentale KM-

Anreicherung wurde bei 10 % (11/108) der ILC beobachtet. Bei zwei Tumoren (2 %) war der Kontrastmittelverlauf zentrifugal.

Bei 31 % (33/108) der Krebsherde wurde ein Plateau-Phänomen beschrieben. 69 % (75/108) der ILC hatten dieses Zeichen nicht. Ein Wash-out-Phänomen wurde bei 61 % (66/108) der Läsionen beobachtet, während 39 % (42/108) der ILC dieses Kontrastmittelverhalten nicht aufwiesen. Bei 8 % (9/108) der Malignome wurde ein progredienter Anstieg der Signalintensität während der dynamischen Messungen festgestellt.

Ein Blooming-sign war bei 56 % (61/108) der ILC vorhanden. Bei 44 % (47/108) der Herde wurde es nicht beobachtet.

Eine asymmetrische Kontrastmittelanreicherung der Mamillen wurde bei 18 % (19/108) der Patientinnen beschrieben. 74 % (80/108) der Frauen wiesen eine solche Asymmetrie nicht auf. Bei 9 (8 %) Patientinnen konnte dieses Kriterium nicht beurteilt werden. Ursachen waren eine stattgehabte Mastektomie oder die ungünstige Lagerung der Frau, wodurch ein Seitenvergleich nicht möglich war.

Bei 16 % (17/108) der Patientinnen lag eine Unterbrechung des Mamillensaums auf der Seite des malignen Geschehens vor. Ein intakter Mamillensaum wurde bei 79 % (85/108) der Fälle beschrieben. In einem Fall war anamnestisch eine Entzündung der Brust bekannt. Bei 6 Frauen konnte keine Einschätzung erfolgen, da eine Mastektomie erfolgt oder aufgrund der ungünstigen Lagerung der Patientin die Mamille nicht sicher beurteilbar war.

Bei 36 % (39/108) der Patientinnen konnte weder ein auffällig vergrößertes noch mit dem Karzinom in Verbindung stehendes Gefäß gesehen werden. 52 % (56/108) der Herde hatten zu einem Gefäß Kontakt. 12 % (13/108) der Gefäße wurden als prominent eingestuft.

Tab.7: Anzahl und relative Häufigkeit dynamischer Kriterien (Fortsetzung auf Seite 41)

Dynamische Kriterien im T1-gewichteten Bild	Antwortmöglichkeiten	Anzahl (relative Häufigkeit)
<i>Kontrastmittelanreicherung</i>	inhomogen	45/108 (0.42)
	zentripetal	33/108 (0.31)

	homogen	17/108 (0.16)
	segmental	11/108 (0.10)
	zentrifugal	2/108 (0.02)
<i>Plateau-Phänomen</i>	vorhanden	33/108 (0.31)
	nicht vorhanden	75/108 (0.69)
<i>Wash-out-Phänomen</i>	vorhanden	66/108 (0.61)
	nicht vorhanden	42/108 (0.39)
<i>weder Plateau- noch Wash-out-Phänomen (progredienter Anstieg)</i>	vorhanden	9/108 (0.08)
<i>Blooming</i>	vorhanden	61/108 (0.56)
	nicht vorhanden	47/108 (0.44)
<i>asymmetrische Mamillenanreicherung</i>	vorhanden	19/108 (0.18)
	nicht vorhanden	80/108 (0.74)
	nicht beurteilbar	9/108 (0.08)
<i>unterbrochener Mamillensaum</i>	vorhanden	17/108 (0.16)
	nicht vorhanden	85/108 (0.79)
	nicht beurteilbar	6/108 (0.06)
<i>Gefäß</i>	nicht vorhanden	39/108 (0.36)
	zum Herd führend	56/108 (0.52)
	prominent	13/108 (0.12)

5.1.3 T2-gewichtete Aufnahmen

Die Beurteilung der T2-gewichteten Aufnahmen ergab, dass 96 % (104/108) der Karzinomherde signalarm waren (Tab.8). Drei Läsionen (3 %) stellten sich signalreich dar. Ein Malignom hatte einen signalarmen Randbereich und ein signalreiches Zentrum.

Ein Root-sign war bei 75 % (81/108) der Läsionen vorhanden und fehlte bei 25 % (27/108).

39 % (42/108) der Karzinome hatten ein Hook-sign (Abb.13, 15). Bei 61 % (66/108) der Bewertungen wurde dieses Merkmal nicht festgestellt.

41 % (44/108) der Frauen hatten kein Ödem in der Brust. Eine perifokale Lokalisation eines Ödems wurde bei 38 % (41/108) der Untersuchungsteilnehmerinnen beobachtet. Demgegenüber wurde die Anordnung des Ödems bei 21 % (23/108) der Fälle als diffus charakterisiert. Bei 44 % (47/108) der untersuchten Patientinnen wurde ein unilaterales Ödem beschrieben. In 15 % (17/108) der Fälle war das Ödem bilateral lokalisiert.

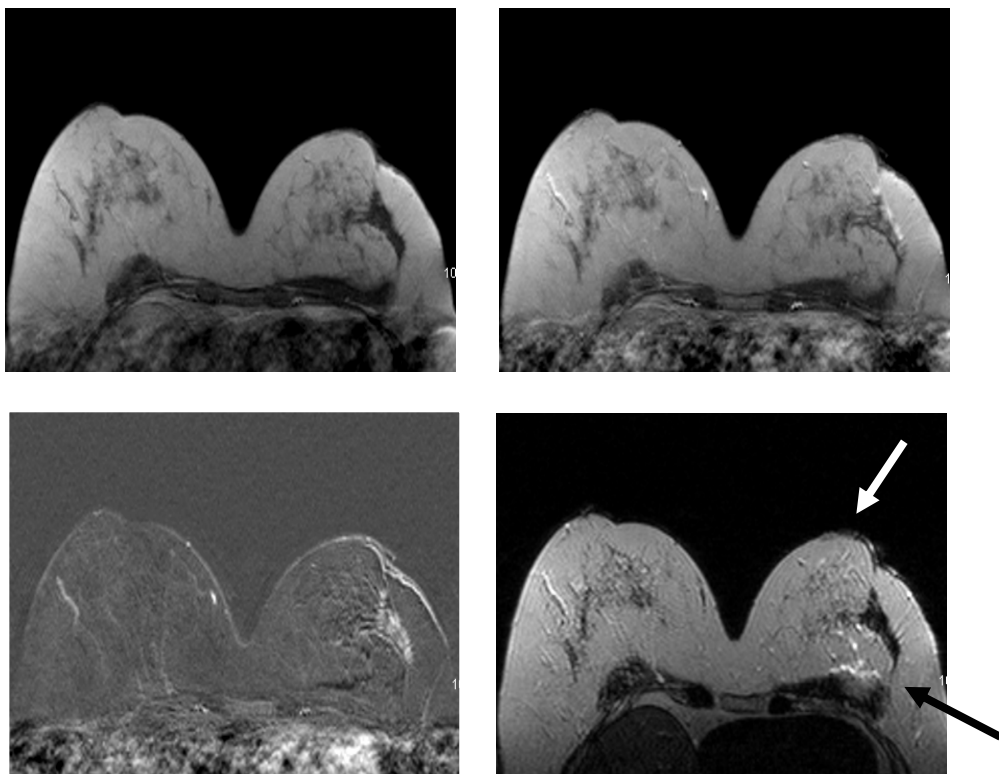


Abb.15: Cutisverdrickung (weißer Pfeil) und Hook-sign (schwarzer Pfeil) bei einem ILC (v. l. n. r.: Nativaufnahme, 1 Min. nach KM-Gabe, S1-Aufnahme, T2-gewichtete Aufnahme)

Tab.8: Anzahl und relative Häufigkeit morphologischer Kriterien im T2-gewichteten Bild

Morphologie in der T2-gewichteten Aufnahme	Antwortmöglichkeiten	Anzahl (relative Häufigkeit)
<i>T2-Wichtung</i>	signalarm	104/108 (0.96)
	signalreich	3/108 (0.03)
	außen signalarm, innen signalreich	1/108 (0.01)
<i>Root-sign</i>	vorhanden	81/108 (0.75)
	nicht vorhanden	27/108 (0.25)
<i>Hook-sign</i>	vorhanden	42/108 (0.39)
	nicht vorhanden	66/108 (0.61)
<i>Ödem</i>	kein Ödem	44/108 (0.41)
	perifokal	41/108 (0.38)
	diffus	23/108 (0.21)
<i>Ödem</i>	kein Ödem	44/108 (0.41)
	unilateral	47/108 (0.44)
	bilateral	17/108 (0.15)

In 38 % (41/108) der Fälle war das Ödem perifokal und unilateral angeordnet (Tab.9). Bei 6 % (6/108) der Patientinnen war es diffus in der den Tumor enthaltenden Brust verteilt (Abb.16, 17). Bei den restlichen 61 (56 %) Patientinnen war entweder keine Flüssigkeitsanreicherung beobachtet worden (41 %), oder das Ödem stand durch seine bilaterale Anordnung (15 %) nicht in Beziehung zum Karzinom (Tab.8).

Tab.9: Lokalisation und Verteilung der Ödeme innerhalb der Mamma

Räumliche Anordnung des Ödems	Anzahl (relative Häufigkeit)
perifokal & unilateral (Abb. 16)	41/108 (0.38)
diffus & unilateral (Abb.17)	6/108 (0.06)
kein unilaterales Ödem	61/108 (0.56)
Gesamtsumme	$\Sigma=108$

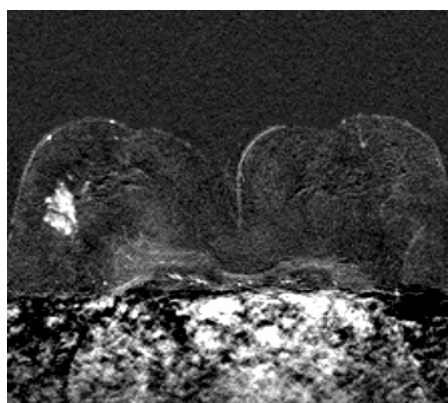
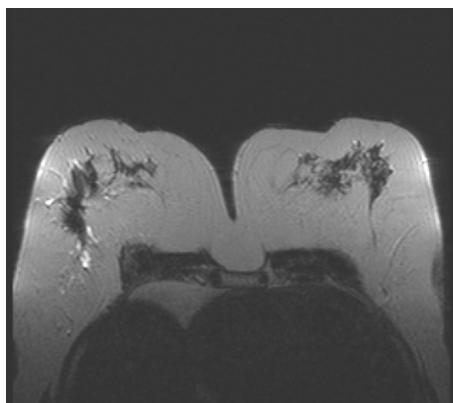


Abb.16: Unilaterales perifokales Ödem bei einem ILC in der rechten Brust (T2-gewichtete Aufnahme und S1-Bild)

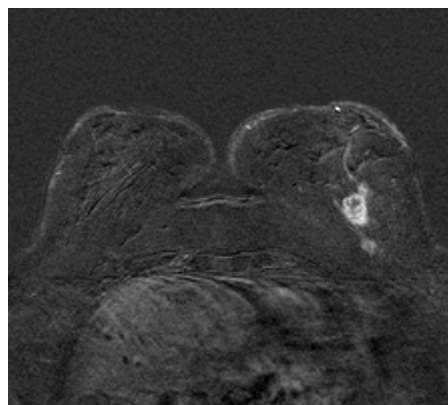
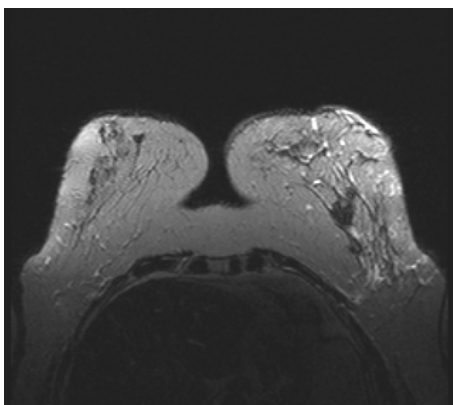


Abb.17: Unilaterales diffuses Ödem bei einem ILC in der linken Brust (T2-gewichtete Aufnahme und S1-Bild)

5.2 Häufigste Kombinationen von Kriterien

Um zu ermitteln, ob zwei Merkmale besonders häufig gemeinsam bei einem ILC auftraten, wurden verschiedene Kriterien in Pivot-Tabellen einander gegenübergestellt. Folgende Kombinationen waren innerhalb eines Karzinoms am häufigsten:

- irreguläre Herdform und unscharfer Rand (31%; 33/108)
- irreguläre Herdform und signalarm in der T2-gewichteten Aufnahme (31 %; 33/108)
- irreguläre Herdform und Root-sign (30 %; 32/108)
- sternförmige Herdform und unscharfer Rand (29 %; 31/108)
- sternförmige Herdform und Root-sign (29 %; 31/108)
- inhomogene Binnenstruktur und zentripetales Enhancement (22 %; 24/108)
- sternförmige Herdform und signalarm in der T2-gewichteten Aufnahme (22 %; 24/108)
- irreguläre Herdform und inhomogenes Enhancement (19 %; 21/108)
- sternförmige Herdform und zentripetales Enhancement (13 %; 14/108)

5.3 Gegenüberstellung der Einzelhistologien

In den folgenden Tabellen werden die bereits dargestellten Merkmale nochmals getrennt nach der histologischen Untergliederung aufgelistet (Tab.10-12). Die Beurteilung der morphologischen und dynamischen Kriterien erfolgt in einer Gegenüberstellung der Gruppen A und B. In Gruppe A sind alle 53 Tumore enthalten, die keinen weiteren Malignomanteil neben dem invasiv-lobulären Karzinom aufwiesen. Gruppe B repräsentiert die 55 gemischten Histologien (Tab.3). Alle beschriebenen Kriterien wurden auf statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen A und B untersucht. Auf dem Niveau von $\alpha = 0.05$ konnte kein signifikanter Unterschied in den relativen Häufigkeiten zwischen Gruppe A und B gefunden werden. Somit kann die Nullhypothese, dass sich reine invasiv-lobuläre Karzinome von invasiv-lobulären Karzinomen mit zusätzlicher maligner Histologie nach unseren Kriterien nicht unterscheiden, auf dem Signifikanzniveau von 95 % nicht abgelehnt werden.

Tab.10: Morphologische Kriterien in Gruppe A und B in den T1-gewichteten Aufnahmen

Morphologische Merkmale in den T1-gewichteten Aufnahmen	Antwort-möglichkeiten	Anzahl (relative Häufigkeit) Gruppe A	Anzahl (relative Häufigkeit) Gruppe B
<i>Rand</i>	unscharf	49/53 (0.92)	44/55 (0.80)
	glatt	4/53 (0.08)	11/55 (0.20)
<i>Form</i>	irregulär	17/53 (0.32)	21/55 (0.38)
	sternförmig	13/53 (0.25)	18/55 (0.33)
	rund	10/53 (0.19)	12/55 (0.22)
	retikulär	9/53 (0.17)	1/55 (0.02)
	lobuliert	3/53 (0.06)	3/55 (0.05)
	linear	1/53 (0.02)	0
<i>Binnenstruktur</i>	inhomogen	33/53 (0.62)	42/55 (0.76)
	homogen	20/53 (0.38)	13/55 (0.24)
<i>Septen</i>	nicht vorhanden	51/53 (0.96)	54/55 (0.98)
	vorhanden & ohne Enhancement	2/53 (0.04)	1/55 (0.02)
	vorhanden & mit Enhancement	0	0
<i>Signalintensität</i>	hypointens	32/53 (0.60)	27/55 (0.49)
	isointens	21/53 (0.40)	28/55 (0.51)
	hyperintens	0	0
<i>Cutisverdickung</i>	vorhanden	10/53 (0.19)	4/55 (0.07)
	nicht vorhanden	43/53 (0.81)	51/55 (0.93)

Tab.11: Anzahl und relative Häufigkeit dynamischer Merkmale in Gruppe A und B

Dynamische Merkmale	Antwort-möglichkeiten	Anzahl (relative Häufigkeit) Gruppe A	Anzahl (relative Häufigkeit) Gruppe B
<i>Kontrastmittel-anreicherung</i>	inhomogen	23/53 (0.43)	22/55 (0.4)
	zentripetal	15/53 (0.28)	18/55 (0.33)
	homogen	6/53 (0.11)	11/55 (0.20)
	segmental	7/53 (0.13)	4/55 (0.07)
	zentrifugal	2/53 (0.04)	0
<i>Plateau-Phänomen</i>	vorhanden	20/53 (0.38)	13/55 (0.24)
	nicht vorhanden	33/53 (0.62)	42/55 (0.76)
<i>Wash-out-Phänomen</i>	vorhanden	28/53 (0.53)	38/55 (0.69)
	nicht vorhanden	25/53 (0.47)	17/55 (0.31)
<i>Progredienter Anstieg</i>	vorhanden	5/53 (0.09)	4/55 (0.07)
<i>Blooming</i>	vorhanden	29/53 (0.55)	32/55 (0.58)
	nicht vorhanden	24/53 (0.45)	23/55 (0.42)
<i>asymmetrische Mamillenanreicherung</i>	vorhanden	13/47 (0.28)	6/52 (0.12)
	nicht vorhanden	34/47 (0.72)	46/52 (0.88)
	nicht beurteilbar	6/53 (0.11)	3/55 (0.05)
<i>unterbrochener Mamillensaum</i>	vorhanden	11/53 (0.21)	6/55 (0.11)
	nicht vorhanden	37/53 (0.70)	48/55 (0.87)
	nicht beurteilbar	5/53 (0.09)	1/55 (0.02)
<i>Gefäß</i>	nicht vorhanden	16/53 (0.30)	23/55 (0.42)
	zum Herd führend	32/53 (0.60)	24/55 (0.44)
	prominent	5/53 (0.10)	8/55(0.14)

Tab.12: Morphologische Merkmale in Gruppe A und B in den T2-gewichteten Aufnahmen

Morphologische Merkmale in den T2-gewichteten Aufnahmen	Antwort-möglichkeiten	Anzahl (relative Häufigkeit) Gruppe A	Anzahl (relative Häufigkeit) Gruppe B
<i>Signalintensität</i>	signalarm	52/53 (0.98)	52/55 (0.95)
	signalreich	0	3/55 (0.05)
	außen signalarm, innen signalreich	1/53 (0.02)	0
<i>Root-sign</i>	vorhanden	37/53 (0.70)	44/55 (0.80)
	nicht vorhanden	15/53 (0.28)	11/55 (0.20)
<i>Hook-sign</i>	vorhanden	22/53 (0.42)	20/55 (0.36)
	nicht vorhanden	31/53 (0.58)	35/55 (0.64)
<i>Ödem</i>	kein Ödem	23/53 (0.43)	21/55 (0.38)
	perifokal	20/53 (0.38)	20/55 (0.36)
	diffus	10/53 (0.19)	14/55 (0.25)
<i>Ödem</i>	kein Ödem	23/53 (0.43)	21/55 (0.38)
	unilateral	24/53 (0.45)	23/55 (0.42)
	bilateral	6/53 (0.11)	11/55 (0.20)

6. Diskussion

Trotz des Einsatzes moderner diagnostischer und therapeutischer Verfahren sowie intensiver Forschungsarbeit konnten die Inzidenz- und Mortalitätszahlen des Mammakarzinoms in Deutschland in den letzten Jahren nicht gesenkt werden (RKI, 2003). Die Tumorgröße und der Befall axillärer Lymphknoten zum Diagnosezeitpunkt sind von entscheidender prognostischer Bedeutung (Carter et al., 1989). Diese Fakten unterstreichen die Forderung nach einer Entdeckungsmethode mit best-möglicher Visualisierung von Strukturveränderungen des Mammagewebes. Die Röntgenmammographie wird heute am häufigsten eingesetzt, um ein Mammakarzinom nachzuweisen. Ihre guten Ergebnisse bei der Auffindung von Brusttumoren und die kostenfreundliche Handhabung begründen einen großflächigen Einsatz. Die Sonographie hat sich dabei als Zusatzverfahren seit Jahren bewährt. Die höchste Sensitivität zum Nachweis invasiver Brusttumore hat jedoch die MR-Mammographie. Die Angaben schwanken zwischen 86 - 100 % (Heywang et al., 1989; Kaiser and Zeitler, 1989; Harms et al., 1993; Gilles et al., 1994). Beim Nachweis invasiv-duktales Mammakarzinome liegen die Ergebnisse in vielen Studien im 100%-Bereich (Harms et al., 1993; Gilles et al., 1994).

6.1 Themenauswahl

Bei falsch negativ befundeten Fällen handelt es sich häufig neben In-situ-Karzinomen um invasiv-lobuläre Mammakarzinome, die 10 – 14 % der infiltrierenden Brusttumore ausmachen (Boné et al., 1996; Boetes et al., 1997). Diese Brustkrebsart kommt in einigen Fällen mit den diagnostischen Verfahren nicht zur Darstellung. Ursache dafür kann das Ausbleiben morphologischer Veränderungen sein, wenn der Tumor das Mammagewebe nur subtil in Form dünner Trabekel infiltriert. Die MRM ist jedoch in der Lage, neben architektonischen Veränderungen des Brustgewebes die Gefäßdichte abzubilden. Mit dem Tumorwachstum geht in der Regel eine verstärkte Neoangiogenese einher. Die vermehrte Bildung von Gefäßen, die eine erhöhte Permeabilität aufweisen, führt zu einer stärkeren Anreicherung von Kontrastmittel in der Tumorumgebung (Frouge et al., 1994). Auf diese Weise kann mit der MR-Mammographie ein maligner Herd abgebildet werden, der mit Röntgenmammographie oder Sonographie nicht darstellbar ist.

Einige invasiv-lobuläre Mammakarzinome haben jedoch kein auffälliges Anreicherungsverhalten. Orientiert sich der Befunder bei der Diagnosefindung ausschließlich an dynamischen Parametern, sind Fehlrteile kaum zu vermeiden. Die genaue Untersuchung der Morphologie der ILC sowie deren Dynamik in der MRM soll dazu beitragen, Fehleinschätzungen in Zukunft zu vermeiden. Bisherige Untersuchungen, in denen die Darstellung von ILC in der MRM analysiert wurde, stützen sich auf die Daten eines relativ kleinen Patientenkollektivs (Rodenko et al., 1996; Qayyum et al., 2002). Im Gegensatz dazu wurde in der vorliegenden Arbeit eine vergleichsweise große Patientenzahl untersucht, um die Aussagekraft der Ergebnisse zu erhöhen.

6.2 Durchführung der vorliegenden Arbeit

Die 108 im Rahmen dieser Studie untersuchten Frauen mit jeweils einem invasiv-lobulären Mammakarzinom entstammen einem Kollektiv von 694 Patientinnen der UFK Jena. Diese erhielten in einem Zeitraum von 7 Jahren eine MR-Mammographie am IDIR. Damit wurde im Vergleich zu anderen Studien eine große Zahl von Herdbefunden charakterisiert.

Aus statistischen Gründen wurde jeweils ein Karzinom pro Untersuchungseinheit beurteilt. Zwei Patientinnen hatten bilaterale ILC, die während einer MRM festgestellt wurden. Es erfolgte zwar eine Katalogisierung dieser vier Befunde in der retrospektiven Analyse, doch aus statistischen Gründen wurden sie in die vorliegenden Betrachtungen nicht eingeschlossen. Auf diese Weise sollte eine Beeinflussung der Ergebnisse durch abhängige Variablen vermieden werden. Es bestände die Möglichkeit, dass durch den gleichen biologischen Ursprung der Karzinome bestimmte Merkmale bei der Patientin gehäuft auftreten und zu einer Verzerrung des Ergebnisses führen.

Bei allen Untersuchungen kamen das gleiche MRT-Gerät sowie ein einheitliches Messprotokoll zum Einsatz. Dadurch konnte die Datenerhebung an einem weitestgehend homogenen Bildmaterial erfolgen. Die eingesetzten Parameter haben sich in der klinischen Routine am IDIR Jena zur Diagnostik von benignen und malignen Herden seit Jahren bewährt. Die Kontrastmittelkonzentration von 0.1 mmol/kg Körpergewicht Gd-DTPA wird heute in den meisten Studien als Standard angesehen.

Konzentrationen von 0.2 mmol/kg Körpergewicht führen zu einer stärkeren Anreicherung des Parenchyms und die Differenzierung von gut- und bösartigen Läsionen kann erschwert sein (Kaiser, 1994).

Die in der vorliegenden Studie betrachteten Frauen mit einem invasiv-lobulären Mammakarzinom hatten in der überwiegenden Mehrzahl bereits einen suspekten Befund in mindestens einem der anderen konventionellen diagnostischen Verfahren. Dieser Umstand führte zur Veranlassung einer MR-tomographischen Untersuchung. Demgegenüber wurden Tumore mit eindeutigen Befunden nicht zwangsläufig nochmals in der MRM überprüft. Somit fand eine Vorselektion des Patientenkollektivs statt. Diese spiegelt jedoch das übliche Prozedere im klinischen Alltag wider und ist mit anderen Studien vergleichbar.

Den Befundern waren die Ergebnisse vorangegangener Untersuchungen bekannt, was zu einer Beeinflussung der diagnostischen Entscheidung beigetragen haben könnte. Dass dies jedoch nicht zwangsläufig der Fall ist, zeigt eine Studie von Nunes und Mitarbeitern (Nunes et al., 1997b). In der erwähnten Arbeit beurteilten Radiologen die Dignität von Brustläsionen in der MRM anhand architektonischer Merkmale. Ärzte, die keine Kenntnis von klinischen und mammographischen Vorbefunden hatten, erzielten ähnliche Ergebnisse wie die informierten Radiologen. Um in der vorliegenden Studie eine möglichst objektive Beschreibung der Herdmerkmale zu gewährleisten, erfolgte die Beurteilung einer Läsion in Unkenntnis des histologischen Ergebnisses.

Bei den benutzten Bewertungskriterien handelte es sich um allgemein anerkannte Charakteristika zur Differenzierung gut- und bösartiger Herde. Diese wurden in vielen Studien überprüft und haben sich im klinischen Einsatz bewährt (Nunes et al., 1997a; Fischer et al., 1999). Zusätzlich wurden neue Kriterien aufgestellt, deren diagnostischer Nutzen noch nachgewiesen werden muss. Die Auswahl ergab sich aus beobachteten Auffälligkeiten, die während der Arbeit am IDIR Jena durch die Radiologen gemacht wurden. Dazu gehören Blooming-, Root- und Hook-Zeichen.

Wegen der großen Fallzahl wurde die retrospektive Auswertung nicht an der Bedienkonsole des MRT-Gerätes vorgenommen. Das Kontrastmittelverhalten musste deshalb ohne die Erstellung von Signalintensitätskurven visuell deskriptiv

beurteilt werden. Naturgemäß ist die Bildauswertung subjektiven Einflüssen unterworfen. Dieser Umstand kann zu Ungenauigkeiten geführt haben. So ist es zum Beispiel denkbar, dass sich ein Plateau-Phänomen und ein geringgradiges Wash-out-Phänomen visuell kaum unterscheiden. Diese Einschränkung ist jedoch nicht praxisrelevant, da beide Beobachtungen als Hinweiszeichen auf eine maligne Histologie gewertet wurden. Da immer zwei Befunder einen Konsensus finden mussten, ging der Entscheidungsfindung in strittigen Fällen eine Diskussion voraus. Auch die Erstellung von Kurven ist kein Garant für die richtige Beurteilung des Kontrastmittelverhaltens. Eine ungünstige Platzierung der ROI innerhalb eines Karzinoms kann zu einem unsuspekten Kurvenverlauf führen, wenn ein Areal mit geringer Gefäßdichte markiert wird. Besonders bei Malignomen mit retikulärer Form, bei denen keine solide Tumormasse vorhanden ist, sind kontrastmittelanreichernde Areale oft sehr klein. Somit kann die optimale Positionierung des Messfeldes zur Gewinnung aussagekräftiger Kurven erschwert sein.

Gegenüber dem Drüsengewebe hypo- und isointense Läsionen im T2-gewichteten Bild wurden unter dem Merkmal „signalarm“ subsummiert. In Abhängigkeit von der Einstellung des Weichteilkontrastes bestand in den Aufnahmen oft nur ein subtiler Unterschied zwischen diesen beiden Qualitäten. Eine signalarme Darstellung einer Läsion in T2-gewichteten Aufnahmen wurde bereits in einer Studie von Kuhl und Mitarbeitern gehäuft bei malignen Herdbefunden festgestellt. In der entsprechenden Arbeit waren 87 % der Karzinome iso- oder hypointens im Vergleich zum Drüsengewebe. 71 % der untersuchten Fibroadenome stellten sich demgegenüber hyperintens in den T2-gewichteten Aufnahmen dar (Kuhl et al., 1999a).

In dieser Arbeit wurden Häufigkeiten von morphologischen und dynamischen Kriterien invasiv-lobulärer Karzinome beschrieben. Sie hat damit einen deskriptiven Charakter. Die Evaluation der Spezifität erfolgte in einer weiteren Promotionsarbeit und war nicht Gegenstand der vorliegenden Studie. Ziel dieser Analyse war es, Trends aufzuzeigen, die für diese Tumorart charakteristisch sind. Der diagnostische Nutzen der neu definierten Kriterien muss in zukünftigen Untersuchungen überprüft werden.

6.3 Grenzen der vorliegenden Arbeit

Die Ergebnisse dieser Arbeit sind an anderen Geräten möglicherweise nicht in gleicher Weise reproduzierbar, wenn technische Parameter und Untersuchungsdurchführung voneinander abweichen. Ob die Kontur eines Herdes als glatt oder unscharf beschrieben wird, hängt beispielsweise vom Grad der räumlichen Auflösung ab. Ebenso kann die Beurteilung der dynamischen Kriterien in Abhängigkeit von der zeitlichen Auflösung variieren. So könnte ein Blooming-sign seltener beobachtet werden, wenn die erste Postkontrastaufnahme zu einem späteren Zeitpunkt erstellt wird. Die kurze Zeit, in der sich das Kontrastmittel scharf abgrenzt, wäre dann bereits verstrichen. Ebenso kann eine zentripetale Kontrastmittelanreicherung nur über einen kurzen Zeitraum auftreten. In späteren dynamischen Aufnahmen wäre eine Kontrastmittelanreicherung des gesamten Herdes möglich.

Die Beurteilung der Herde erfolgte durch jeweils zwei Ärzte mit unterschiedlicher Erfahrung im Bereich der MR-Mammographie. Dieser Umstand könnte zu Einschränkungen der Interobserverreliabilität geführt haben. Bei der Charakterisierung einiger Läsionen wurden von den Radiologen unterschiedliche Antwortmöglichkeiten gewählt. In solchen Fällen mussten die Untersucher eine Einigung erzielen. Somit war nicht in jedem Fall eine eindeutige Zuordnung der Merkmale möglich. Denkbar ist einerseits, dass die aufgestellten Antwortmöglichkeiten der biologischen Vielfalt nicht immer gerecht wurden. Andererseits könnte die Präzisierung einiger Definitionen zur verbesserten Objektivierung beitragen. Hilfreich wäre beispielsweise die genaue Festlegung eines Durchmessers, ab dem ein Gefäß als prominent bezeichnet wird.

Die Daten wurden in Nachtschichten erhoben. Aufgrund von Ermüdungserscheinungen ist es möglich, dass die Beurteilungsgenauigkeit innerhalb eines Untersuchers variierte.

Weiterhin kann eine Einschränkung der Befundungsgenauigkeit vorgelegen haben, wenn technische Artefakte oder Bewegungen der Patientin die Bildgebung beeinflussten.

Die Charakterisierung der Herdform sollte anhand der nativen T1-gewichteten Aufnahmen erfolgen. Bei retikulären Läsionen war eine Visualisierung in den Nativaufnahmen aufgrund der geringen Veränderungen kaum möglich. Erst durch die

Betrachtung der dynamischen Aufnahmen konnte die Morphologie bestimmt werden. Um die Objektivierbarkeit dieses Merkmals in zukünftigen Studien zu erhöhen, sollte die Evaluierung anhand der dynamischen Scans erfolgen.

Als retikulär wurde eine Läsion bezeichnet, wenn kein solider Herd, sondern lediglich eine subtile netzförmige Veränderung im Karzinombereich vorlag. In der vorliegenden Arbeit wurde davon ausgegangen, dass dieses Kriterium mit Veränderungen vergleichbar ist, die bei der Untersuchung von DCIS beobachtet werden. Beispielsweise wird die Morphologie von DCIS-Herden häufig als duktal, dendritisch oder linear-verzweigt bezeichnet, was einer retikulären Darstellung entsprechen könnte (Fischer et al., 1996; Orel et al., 1997). Da jedoch eine Vielzahl von Begriffen für die diffuse Darstellung von In-situ-Karzinomen in Gebrauch ist, kann nicht sicher davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse miteinander vergleichbar sind.

Um Ungenauigkeiten bei der Beurteilung eines progredienten Kontrastmittelanstiegs, Wash-out- oder Plateau-Phänomens gering zu halten, ist die Auswertung von Signalintensitätskurven hilfreich. Durch den retrospektiven Charakter der vorliegenden Studie hätten diese Kurven an der Konsole des MRT-Gerätes erneut berechnet werden müssen. In Anbetracht der großen Fallzahl des untersuchten Studienkollektivs wäre dies jedoch mit einem hohen zeitlichen Aufwand verbunden gewesen. Die Evaluation von Signalintensitätskurven wäre im Rahmen einer prospektiven Analyse leichter durchführbar.

Eine weitere Erhöhung der Objektivität mit Hilfe eines Softwareprogrammes ist beispielsweise auch beim Blooming-sign denkbar. Durch die Berechnung der kontrastmittelanreichernden Fläche im Randbereich des Karzinoms könnte eine quantitative Zunahme präzise evaluiert werden.

6.4 Studienvergleich

Es gibt bisher nur wenige Studien, in denen das Erscheinungsbild des invasiv-lobulären Mammakarzinoms in der MRM untersucht wurde (Rodenko et al., 1996; Qayyum et al., 2002). Im Vergleich zur vorliegenden Arbeit fanden in diesen Studien weniger Kriterien zur Beurteilung der Herdmorphologie und des dynamischen Verhaltens Beachtung. Die Patientenzahl ist in diesen Untersuchungen relativ gering.

Rodenko und Mitarbeiter untersuchten in einer Arbeit 20 Patientinnen mit jeweils einem rein invasiv-lobulären Mammakarzinom (Rodenko et al., 1996). Es wurden folgende Kategorien zur Beurteilung der Herdmorphologie und Kontrastmittelanreicherung benutzt:

- normales bis unspezifisches Enhancement
- diffuses suspekt getüpfeltes Enhancement
- lobulierte anreichernde Masse
- septierte anreichernde Masse
- glatt berandete Masse
- Masse mit ringförmiger Anreicherung
- Masse mit spikulären Fortsätzen

95 % (19/20) der lobulären Karzinome in der Arbeit von Rodenko et al. präsentierten sich in Form einer anreichernden Masse mit spikulären Fortsätzen. Ein Ringenhancement sah man bei 15% (3/20). Eine diffuse, getüpfelte Anreicherung wurde bei 10 % (2/20) beschrieben. Zu den übrigen Charakteristika wurden keine Angaben gemacht (Rodenko et al., 1996).

Die bei Rodenko et al. verwendeten Merkmale stimmen nicht in jedem Fall mit den in der vorliegenden Arbeit verwendeten Bezeichnungen überein. Jedoch lassen sich anhand der Abbildungen in der Veröffentlichung von Rodenko und Mitarbeitern Rückschlüsse ziehen. Geht man von den reinen ILC der vorliegenden Studie aus, ergeben sich folgende Zahlen: Eine Masse mit spikulären Fortsätzen ist eventuell mit Herden mit einem Root-sign vergleichbar. Dieses Zeichen hatten 70 % (37/53) der Karzinome der Gruppe A. In dieser Studie entspricht das zentripetale Anreicherungsverhalten einem Ringenhancement. Es wurde bei 28 % (15/53) der Frauen festgestellt. Die abgebildete Darstellung einer diffusen getüpfelten Kontrastmittelaufnahme könnte den retikulären Läsionen gegenübergestellt werden. 9 von 53 (17 %) reinen ILC dieser Arbeit hatten dieses Merkmal.

Qayyum und Mitarbeiter untersuchten in einer Studie die MRM-Darstellung von 13 rein invasiv-lobulären Mammakarzinomen (Qayyum et al., 2002). Dabei beurteilten drei Radiologen die Herdmorphologie und Kontrastmittelanreicherung nach folgenden Kriterien:

- Rand: scharf, unscharf
- Form: rund, glatt lobuliert, irregulär
- Kontrastmittel: homogen, inhomogen, ringförmig

31 % (4/13) der Tumore präsentierten sich als einzelne Masse mit irregulären Rändern. Bei 61 % (8/13) der Frauen sah man mehrere kleine anreichernde Tumorfoci. Als drittes Darstellungsmuster fand man bei einer Patientin (8 %) kontrastmittelaufnehmende Septen. Eine diskrete Tumormasse stellte sich in diesem Fall nicht dar. Weiterhin stimmten die Untersucher bei 85 % (11/13) der Karzinome darin überein, dass die Herde ein inhomogenes Enhancement zeigten. Bei den anderen 2 (15 %) Läsionen beschrieben 2 Untersucher ein Ringenhancement. Der dritte Radiologe stufte das Anreicherungsmuster dieser Herde als inhomogen ein (Qayyum et al., 2002).

Einer einzelnen Masse mit irregulären Rändern könnten sternförmige und irreguläre Herde der vorliegenden Studie entsprechen. 57 % (30/53) der Karzinome der Gruppe A wurden auf diese Weise charakterisiert. Die von Qayyum et al. beschriebenen kleinen anreichernden Tumorfoci sind mit den hier verwendeten Merkmalen nicht vergleichbar. In dieser Studie war kein Tumor vorhanden, der kontrastmittelaufnehmende Septen hatte. Bei 43 % (23/52) der reinen ILC war das Enhancement inhomogen.

In der Gegenüberstellung der Studienergebnisse zeigen sich große Abweichungen. Die Angaben liegen oft weit auseinander oder sind gar nicht auf die anderen Studien übertragbar. 95 % (19/20) der von Rodenko et al. untersuchten ILC stellten sich als solide Masse mit spikulären Ausläufern dar (Rodenko et al., 1996). Da ein Herd mit einem Root-sign definitionsgemäß ebenfalls einen Ausläufer besitzt, könnte die Morphologie der Herde in beiden Studien einander entsprechen. Kritisch ist jedoch anzumerken, dass Rodenko und Mitarbeiter die Auswertung an T1-gewichteten Aufnahmen vornahmen. Das Root-sign wurde im Gegensatz dazu an T2-gewichteten Aufnahmen beurteilt. Dieser Umstand könnte die Vergleichbarkeit limitieren.

Qayyum et al. sahen bei 31 % (4/13) der Tumore eine einzelne Masse mit irregulären Rändern (Qayyum et al., 2002). Stellt man diese Daten den irregulären und sternförmigen Herden dieses Patientenkollektivs gegenüber, welche in 57 % (30/53)

auftraten, wird offensichtlich, dass hier keine Gemeinsamkeiten festgestellt werden können. Besonders durch die Benutzung der verschiedenen Bezeichnungen ist es fraglich, ob es sich überhaupt um vergleichbare Beschreibungen gehandelt hat.

Zwei Radiologen der Arbeitsgruppe von Qayyum et al. beschrieben bei 85 % (11/13) der Herde ein inhomogenes Enhancement. Der dritte Untersucher schätzte die Kontrastmittelverteilung aller Karzinome als inhomogen ein (Qayyum et al., 2002). Eine inhomogene Kontrastmittelanreicherung wurde in der vorliegenden Arbeit bei 43 % (23/53) der reinen ILC beschrieben. Auch hier besteht eine große Diskrepanz zwischen den Angaben. In dieser Arbeit stand den Untersuchern zusätzlich zu den von Qayyum et al. benutzten Kriterien ein zentrifugales und segmentales Anreicherungsverhalten als Antwortmöglichkeit offen. Möglicherweise ist dieser Umstand für die Unterschiede verantwortlich.

Zwei Ärzte im Forschungsteam von Qayyum sahen in 15 % (2/13) der Fälle ein ringförmiges Enhancement. Der dritte Untersucher beschrieb bei den zwei fraglichen Herden ein inhomogenes Anreicherungsverhalten. In der Studie von Rodenko et al. stellte man ein Ringenhancement ebenfalls bei 15 % der Tumore fest (Rodenko et al., 1996). Im vorliegenden Patientenkollektiv wurde die zentripetale Anreicherung in 28 % (15/53) Fälle aus Gruppe A gesehen. Dieses Ergebnis weicht von den Angaben der Vergleichsstudien ab. Als Ursache für das Ringenhancement wird die heterogene Tumorarchitektur mit besser vaskularisierten Randbereichen und fibrotischem oder nekrotischem Zentrum angesehen. Das Ausmaß der zentralen degenerativen Veränderungen ist von der Größe des Karzinoms abhängig. Unterschiedliche Studienergebnisse könnten demnach auftreten, wenn die Herdgrößen stark voneinander abweichen. Da in den Vergleichsstudien keine Tumorgrößen angegeben waren, kann diesbezüglich jedoch keine Stellungnahme erfolgen. Die divergierenden Befunde im Team von Qayyum und Mitarbeitern bei der Beurteilung eines Ringenhancement könnten ein Hinweis darauf sein, dass bei diesem Merkmal eine höhere Interrater-Variabilität besteht. Diese kann ebenso in unserer Studie aufgetreten sein. Zwangsläufig sind dann größere Abweichungen zu erwarten.

Bis heute wurden für die MR-Mammographie keine standardisierten Richtlinien für Messprotokolle, Qualitätskontrollen und Bildinterpretationen eingeführt. Dadurch sind Gegenüberstellungen von Studienergebnissen problematisch. Auch eine einheitliche Terminologie ist noch nicht gefunden, wodurch die Ermittlung von Analogien

zusätzlich erschwert wird. Die Einführung eines solchen Standards in der Mammographie in Form des BI-RADS-Atlanten hat gezeigt, dass die Variabilität zwischen den einzelnen Untersuchern geringer geworden ist (Baker et al., 1996). Bekanntlich beeinflussen technische Parameter, Dosis und chemische Zusammensetzung des Kontrastmittels sowie viele weitere Faktoren die Bildgebung in hohem Maße. Bei den hier besprochenen Veröffentlichungen wurden 3D-Gradientenecho-Sequenzen im Gegensatz zu der von uns verwendeten 2D-Gradientenecho-Sequenz eingesetzt (Rodenko et al., 1996; Qayyum et al., 2002). Qayyum und Mitarbeiter verwendeten bei ihren Untersuchungen verschiedene Kontrastmittel. Die untersuchten Frauen erhielten Gd-DTPA in einer Konzentration von 0.1 mmol/kg Körpergewicht oder Prohance in einer Dosierung von 0.2 mL/sec. Weiterhin sind die Patientinnen im Kollektiv von Qayyum et al. zwischen 46 und 84 Jahre alt (Mittelwert 55 Jahre). Die Untersuchungsteilnehmerinnen unserer Studie sind demgegenüber zwischen 33 und 86 Jahre alt (Mittelwert 61.1 Jahre). Unsere Altersangaben entsprechen in etwa den Angaben in der Studie von Rodenko und Mitarbeitern (Patientinnen zwischen 38 – 84 Jahre alt, Mittelwert 60 Jahre).

6.5 Ergebnisse der vorliegenden Arbeit

Die Auswertung unserer Ergebnisse zeigt, dass 86 % (93/108) der Läsionen eine unscharfe Begrenzung besaßen. Diese lässt sich auf das destruierende Wachstum der Malignome zurückführen. Demzufolge hatte die Mehrheit der ILC unseres Kollektivs einen malignitätsverdächtigen Rand. Demgegenüber wachsen gutartige Herde weder infiltrativ noch zerstörend in die Umgebung ein, so dass sich diese Läsionen in der MRM in der Regel mit einem glatten Rand darstellen (Nunes et al., 2001). Ein solches Aussehen wurde jedoch auch bei 15 der 108 (14 %) invasiv-lobulären Karzinome beschrieben. Die Tumorzellen einiger ILC neigen dazu, das Mammagewebe in schmalen Reihen zu infiltrieren (Foote and Stewart, 1946). Stärkere Parenchymzerstörungen können ausbleiben, was eine Erklärung für die Ausbildung einer glatten Randstruktur sein könnte.

Bei 74 % der invasiv-lobulären Karzinome beobachteten wir eine malignitätsverdächtige Tumorform, die entweder als sternförmig, irregulär, retikulär oder linear

beschrieben wurde. Sternförmige und irreguläre Herde lenken nach den allgemein anerkannten Kriterien den Verdacht auf das Vorliegen eines invasiven Tumors.

Hat ein Tumor eine lineare Form, so scheint er entlang eines Drüsenganges zu wachsen. Diese Herdmorphologie ist von In-situ-Karzinomen bekannt (Orel et al., 1997; Kuhl et al., 1998; Fischer, 1999). Da sich bei einigen ILC die proliferierenden Zellen diffus entlang der Drüsenstrukturen ausbreiten, könnte ebenfalls ein linearer Tumor entstehen. Möglicherweise kann so auch die retikuläre Form von 10 ILC dieser Studie erklärt werden. Bei diesen Karzinomen waren die Veränderungen sehr diskret und eine solide Tumormasse konnte nicht beobachtet werden. Um die richtige Diagnose stellen zu können, ist in diesen Fällen ein Vergleich mit der Gegenseite hilfreich. Zusätzlich kann die Zusammenschau weiterer morphologischer und dynamischer Merkmale zum richtigen Befund führen. Auffallend häufig wurden bei netzförmigen Herden ein asymmetrisches Mamillenhancement (4/10) und eine Unterbrechung des Mamillensaumes (5/10) beschrieben. Die retikulären Herde unseres Kollektivs neigten zu einer großflächigen Infiltration des Drüsenkörpers. In 8 von 10 Fällen betrug der Tumordurchmesser mehr als 5 cm. Die Vermutung liegt nahe, dass durch den Übergriff maligner Zellen eine Alteration der Brustwarze hervorgerufen wurde.

22 der 108 (20 %) hatten eine runde Form. Dieses Merkmal können sowohl benigne als auch maligne Tumore aufweisen. Wichtig für die Differenzierung ist, inwieweit der Rand einer solchen Läsion glatt oder unscharf ist. Die Beobachtung eines Root-sign würde im Rahmen dieser Untersuchung beispielsweise als suspektes Zeichen gewertet werden. Um die Aussagekraft dieses Kriteriums zu erhöhen, müsste seine Definition präzisiert werden.

Lobuliert waren 6 % (28/108) der ILC. Diese Herdmorphologie gilt als typisch für benigne Tumore (Nunes et al., 2001). Die histologischen Besonderheiten, die zur Ausbildung einer glatten Berandung eines invasiv-lobulären Mammakarzinoms geführt haben könnten, erklären möglicherweise auch die Entstehung dieses Darstellungsmusters.

75 der 108 Karzinome (69 %) hatten eine inhomogene Binnenstruktur. Möglicherweise entsprechen diese Strukturunregelmäßigkeiten nekrotischen, fibrotischen oder verkalkten Tumorarealen. Auch gutartige Herdbefunde können Inhomogenitäten aufweisen. In einer weiteren Studie müsste deshalb im Vergleich mit benignen Histologien die diagnostische Wertigkeit dieses Merkmals überprüft

werden. Denkbar ist auch, dass bei eingehender Untersuchung des Strukturmusters Unterschiede zwischen gut- und bösartigen Herdbefunden festgestellt werden können.

105 der 108 (97 %) Läsionen hatten keine Septen. In drei Fällen waren Septen vorhanden, die kein Kontrastmittel aufnahmen. Nichtanreichernde Septen sind besonders spezifisch für Fibroadenome (Orel et al., 1994; Nunes et al., 1997a). Demzufolge kann es sich bei der Beobachtung von Septierungen, die kein Kontrastmittel aufnehmen, in seltenen Fällen auch einmal um ein ILC handeln. Liegen bei einem solchen Herd weitere malignitätsverdächtige Merkmale vor, sollte die Diagnose eines Fibroadenoms in Frage gestellt werden.

Kein Karzinom des Studienkollektivs war in den T1-gewichteten Aufnahmen heller als das umgebende Drüsengewebe. 49 der 108 (45 %) Karzinome hatten eine parenchymäquivalente Signalintensität. Die restlichen 59 ILC waren hypointens im Vergleich zum umgebenden Drüsengewebe. Da sich jedoch auch gutartige Tumore wie das Fibroadenom iso- beziehungsweise hypointens darstellen können, liegt hier kein karzinomspezifisches Merkmal vor (Fischer, 1999).

Die 14 beschriebenen Hautverdickungen konnten in der Hälfte der Fälle auf eine länger zurückliegende Operation zurückgeführt werden oder waren entzündlicher Genese. Drei der restlichen 7 Herde erhielten im pathologischen Bericht eine T4b-Klassifikation (Tumorausdehnung auf die Haut). Bei den übrigen 4 Karzinomen wurde eine Invasion der Haut histologisch nicht bestätigt. Somit können wir bei der MR-mammographischen Beobachtung einer Cutisverdickung nach Ausschluss vorangegangener Manipulationen und Entzündungen nicht sicher auf eine Tumordinvasion in diesem Areal schließen. In der Studie von Rodenko und Mitarbeitern wurde die Beurteilung der Haut auf eine mögliche Tumordinfiltration ebenfalls überschätzt (Rodenko et al., 1996). Es könnte sich beim Auftreten einer Cutisverdickung in einigen Fällen um eine Gewebereaktion auf das invasive Wachstum handeln, ohne dass dabei maligne Zellen das entsprechende Areal infiltrieren. Ebenso wie bei der Beobachtung eines unterbrochenen Mamillensaums oder bei asymmetrischer Anreicherung der Brustwarzen und fehlender T4b-Klassifikation im pathologischen Bericht könnten jedoch auch nichtinvasive Tumoranteile die Veränderung hervorgerufen haben.

Eine malignomtypische Anreicherung trat insgesamt bei 83 % (89/108) der invasiv-lobulären Karzinome auf. Dabei handelte es sich um eine inhomogene (42 %), zentripetale (31 %) oder segmentale (10 %) Verteilung des Gd-DTPA. Bei den restlichen ILC verteilte sich das Kontrastmittel homogen (16 %) oder zentrifugal (2 %). Somit lag nur bei einem geringen Teil der ILC ein unverdächtiges Enhancement vor.

Inhomogenitäten in der Kontrastmittelanreicherung werden durch unterschiedlich stark durchblutete Areale hervorgerufen. Das Vorhandensein von Bereichen mit hoher Gefäßdichte neben nekrotischen oder fibrotischen Bezirken innerhalb des Tumors könnte dieses Erscheinungsmuster erklären. Da sich die gefäßreichen Bereiche häufig in der Peripherie des Karzinoms befinden, erfolgt dort ein früheres und stärkeres Enhancement als im Zentrum des Tumors (Buadu et al., 1997). Eine zentripetale Kontrastmittelverteilung kann im Verlauf der dynamischen Messungen beobachtet werden.

Bei einem segmentalen Enhancement wird angenommen, dass ein Segment des Drüsenkörpers verstärkt Kontrastmittel aufnimmt. Vor allem In-situ-Karzinome können sich auf diese Weise darstellen, da sich die malignen Zellen entlang des Drüsenbaumes ausbreiten und physiologisch vorgegebene Strukturen nicht durchbrechen. Das invasiv-lobuläre Karzinom neigt ebenfalls dazu, entlang bestehender Strukturen zu wachsen, was die segmentale Kontrastmittelanreicherung erklären könnte. Die Tumorzellen respektieren die Basalmembran jedoch nicht mehr als Ausbreitungsgrenze.

Bei 92 % der Läsionen wurde ein Plateau- oder Wash-out-Phänomen beschrieben. Die Mehrheit der invasiv-lobulären Mammakarzinome in unserer Studie hatten demzufolge eine malignitätsverdächtige Kontrastmittelanreicherung. 9 der 108 (8 %) ILC reichert das Kontrastmittel kontinuierlich über die Zeit der Messungen an. Das suspekte Anreicherungsverhalten wird auf die Veränderungen, die im Rahmen der Tumorneoangiogenese erfolgen, zurückgeführt. Durch die Ausbildung von Gefäßen mit erhöhter Permeabilität und arteriovenöser Kurzschlussverbindungen kommt es einerseits zum schnellen Anfluten des Kontrastmittels in der frühen Postkontrastphase. Andererseits fließt das Kontrastmittel rasch aus dem Herd heraus (Samejima and Yamazaki, 1988; Conolly et al., 1989; Frouge et al., 1994).

Durch die diffuse Verteilung der Tumorzellen einiger ILC ist es denkbar, dass die nutritive Versorgung des Malignoms über einen längeren Zeitraum durch Diffusionsvorgänge gesichert ist (Stelling, 1995). Die Induktion der Tumorneoangiogenese

erfolgt bei einigen invasiv-lobulären Mammakarzinomen möglicherweise erst spät, was die unverdächtige Anreicherung des Kontrastmittels der 9 ILC dieses Kollektivs erklären könnte.

56 % (61/108) der Karzinome hatten ein Blooming-Zeichen. Dieses Kriterium könnte das morphologische Korrelat für die erhöhte Permeabilität der Tumorgefäße in der Herdperipherie sein. Nach einer anfänglich guten Abgrenzung des kontrastmittelanreichernden Karzinomrandes ist ein Herauslaufen des Gd-DTPA aus dem Herd denkbar. Verschiedene Studien haben aufgezeigt, dass der interstitielle Flüssigkeitsdruck innerhalb maligner Tumoren höher ist als im peritumoralen normalen Gewebe (Baxter and Jain, 1991; Boucher and Jain, 1992). Dieser Druckgradient ist möglicherweise dafür verantwortlich, dass interstitielle Flüssigkeit zusammen mit dem Kontrastmittel zur Außenseite des Tumors fließt. Durch eine solche Extravasation könnte das Phänomen des Blooming-sign eine Erklärung finden. Eine exakte Untersuchung der entsprechenden Vorgänge auf histopathologischer Ebene steht jedoch noch aus.

Bei 19 Frauen lag eine asymmetrische Mamillenanreicherung vor. Im pathologischen Bericht von 3 der 19 Patientinnen wurde ein Tumorbefall der Cutis festgestellt. Bei den restlichen 16 Frauen lag keine T4b-Klassifizierung vor. In diesen Fällen könnten nichtinvasive Karzinomanteile in der Umgebung des ILC zu den beobachteten Veränderungen geführt haben. Denkbar ist auch, dass entzündliche Begleitreaktionen im Brustwarzenbereich aufgetreten sind, wenn das Karzinom eine mamillennahe Lokalisation hatte. Eine solche Entzündung könnte durch die tumorassoziierte Zerstörung des Nachbargewebes hervorgerufen werden.

Ein unterbrochener Mamillensaum war bei 16 % (17/108) der Tumore zu sehen. Die Beobachtung des Mamillensaumes resultiert aus der physiologischerweise stärkeren Kontrastmittelaufnahme am Mamillenvorderrand im Vergleich zu den dahinter liegenden Gewebeanteilen. Kommt es zu einer verstärkten Anreicherung der gesamten Brustwarze oder retromamillärer Bereiche, ist dieser Saum nicht mehr sichtbar. Eine aktuell vorliegende Mastitis als wahrscheinliche Ursache des veränderten Mamillensaumes wurde bei einer der 17 betreffenden Patientinnen festgestellt. Bei zwei Frauen lag eine T4b-Klassifikation im pathologischen Bericht vor. Somit bleibt bei 14 der 17 Fälle offen, was die Veränderung der Mamille

verursacht hat. Inwieweit dieses Zeichen eine klinische Relevanz beinhaltet, bleibt abzuwarten.

Bei 52 % (56/108) der Herde beobachteten wir ein Gefäß, das mit dem Tumor in Verbindung stand. Ein Gefäß mit vergrößertem Durchmesser wurde bei 12 % (13/108) der untersuchten Mammæ gesehen. Da in der Umgebung invasiver Tumore Prozesse der Tumorneoangiogenese vonstatten gehen, könnte es sich bei einem prominenten Gefäß um eine Neubildung handeln. Denkbar ist, dass der gestörte Wandaufbau solcher Gefäße die prominente Darstellung in der MRM hervorruft. Möglicherweise liegt aber auch das morphologische Korrelat einer drainierenden Vene vor, bei der eine Invasion von Tumorzellen sowie eine Dilatation stattgefunden hat. Die Beobachtung hypervaskularisierter und somit auffälliger Gefäße in der Tumorumgebung könnte somit ein spezifisches Kriterium für das Vorliegen eines malignen Befundes sein. In einer zukünftigen Studie müsste überprüft werden, ob tatsächlich Veränderungen auf histologischer Ebene nachweisbar sind. Dies bedarf einer diffizilen histologischen Aufarbeitung des entsprechenden Areals. In welcher Häufigkeit diese Kriterien auch bei benignen Herdbefunden vorkommen, muss ebenfalls in weiteren Untersuchungen aufgezeigt werden.

Die invasiv-lobulären Mammakarzinome der vorliegenden Studie waren in 96 % (104/108) der Fälle im T2-gewichteten Bild signalarm. Drei ILC stellten sich signalreich dar. Ein Herd war im Zentrum signalreich. Die peripheren Anteile dieses Tumors hatten eine geringere Signalintensität.

Eine signalarme Darstellung in der T2-gewichteten Aufnahme kommt auch bei benignen Herden wie Fibroadenomen mit hohem fibrotischen Anteil vor. Fibroadenome dieser Art zeigen in den dynamischen Aufnahmen eine geringe bis fehlende Kontrastmittelaufnahme. Bei schwacher Anreicherung steigt die Signalintensität im Verlauf der Messung kontinuierlich an. Zusätzlich sind Fibroadenome normalerweise glatt begrenzt und weisen häufig Septierungen auf (Brinck et al., 1997). Bei signalarmer Darstellung eines Herdes im T2-gewichteten Bild sollte demzufolge in der Mehrzahl der Fälle eine Differenzierung zwischen Fibroadenom und Karzinom durch die Berücksichtigung weiterer dynamischer und morphologischer Kriterien möglich sein. Da jedoch einige ILC in dieser Studie die

aufgeführten Unterscheidungsmerkmale ebenfalls aufweisen, ist eine Fehldiagnose in seltenen Fällen denkbar.

In einer Studie von Kuhl und Mitarbeitern wurde die Signalintensität von Mammakarzinomen und Fibroadenomen in T2-gewichteten Aufnahmen untersucht. Iso- oder hypointens zum umgebenden Brustparenchym waren 87 % der malignen Herde. Demgegenüber wurde nur bei 29 % der Fibroadenome eine entsprechend Signalintensität beobachtet (Kuhl et al., 1999a). Unsere Untersuchung bestätigt somit, dass eine gegenüber dem Brustdrüsenparenchym signalarme Darstellung eines Herdes in der T2-gewichteten Aufnahme als zusätzliches Hinweiszeichen neben etablierteren Kriterien für das Vorliegen einer malignen Histologie gewertet werden kann.

Ein Root-Zeichen wurde bei 75 % (81/108) der Karzinome beschrieben. Somit war ein Tumorausläufer, der aus der Karzinommasse hervorging, relativ häufig. Da ein Root-sign nach unserer Definition ein Ausläufer aus einem soliden Herd ist, konnten retikuläre Herde aufgrund des Fehlens einer soliden Masse dieses Zeichen nicht aufweisen. Die Vermutung liegt nahe, dass dieses Merkmal ein morphologisches Korrelat des infiltrativen Wachstums maligner Läsionen darstellt, da Karzinome ungehemmt das umgebende Gewebe infiltrieren. Ebenso wie beim Root-sign vermuteten wir auch beim Hook-sign, dass es sich um ein Äquivalent der Karzinomausbreitung handeln könnte. Ein Hook-Zeichen wurde bei 39 % (42/197) der Herde beschrieben. Insgesamt sah man bei 85 der 108 (78 %) invasiv-lobulären Karzinome mindestens eines der beiden Merkmale.

Ein Vergleich mit dem zugehörigen pathologischen Bericht ergab jedoch, dass nur eines der 42 Karzinome mit einem Hook-sign die Beurteilung T4a (Tumorausdehnung auf die Brustwand) erhielt. Somit kann bei der Beobachtung dieses Zeichens nicht von einer Brustwandbeteiligung ausgegangen werden. Bei der Beschreibung eines Hook-signs muss kritisch hinterfragt werden, ob es sich dabei möglicherweise um ein Gefäß oder fibrotische Strukturen der Brust gehandelt haben könnte. Da man in den meisten Fällen nur eine sehr kleine Verbindung im Millimeterbereich sah, ist es aber auch möglich, dass dieses Gewebeareal keine histologische Aufarbeitung erhielt. Auch in der Studie von Rodenko et al. von 1996 stellte man eine MR-mammographische Überbewertung der Tumorausbreitung auf die Brustwand fest. Es wurde jedoch nicht beschrieben, wie man dieses Merkmal beurteilte. Somit bleibt fraglich, inwieweit ein Vergleich an dieser Stelle möglich ist.

In einer zukünftigen Studie müsste überprüft werden, welche Ursache der MR-mammographischen Beschreibung eines Hook-signs zugrunde liegt. Sollte es sich um ein Tumorkorrelat handeln, sind präzise Untersuchungen des Mammagewebes zur Klärung des Problems vonnöten.

Ein Ödem auf der Herdseite trat bei 47 (44 %) Patientinnen auf. 41 Flüssigkeitsanreicherungen waren perifokal lokalisiert. Bei den anderen 6 Fällen wurde das Ödem als diffus beschrieben. Die restlichen 61 (56 %) Frauen hatten kein Ödem, das in Beziehung zum Karzinom stand. Somit muss man feststellen, dass eine Flüssigkeitsansammlung in der Herdumgebung kein sensitives Zeichen für das Vorhandensein eines ILC darstellt. Jedoch könnte es sich um ein spezifisches Merkmal von malignem Wachstum handeln. Denkbar ist, dass durch die Gewebeinfiltration und Gefäßalterationen des Karzinoms charakteristische ödematöse Veränderungen hervorgerufen werden. Zur weiteren Aufklärung wäre eine Studie angebracht, in der die Häufigkeit und das Aussehen von Ödemen in der Umgebung gut- und bösartiger Tumore untersucht wird.

In dieser Arbeit präsentierten sich einige Tumore mit karzinomuntypischen Charakteristika. 14 % (15/108) der Malignome hatten einen glatten Rand. Es wurden 6 (6 %) lobulierte Herde beschrieben. Bei 3 % (3/108) der Fälle wurden nichtanreichernde Septen innerhalb des Herdes gesehen. 16 % (17/108) der ILC hatten eine homogene Kontrastmittelaufnahme. 9 % (10/108) der invasiv-lobulären Mammakarzinome zeigten einen kontinuierlichen Anstieg des Gd-DTPA im Läsionsareal.

Das unsuspekte Aussehen einiger invasiv-lobulärer Karzinome lässt sich vermutlich mit den Besonderheiten dieser Brustkrebsform auf histologischer Ebene erklären. Da die Invasion der Tumorzellen oft nur eine geringe Zerstörung des Gewebes hervorruft, kann die Morphologie einem benignen Herd entsprechen. So ist es denkbar, dass das Karzinom eine glatte Begrenzung besitzt und die malignomtypischen Ausläufer in die Peripherie fehlen. Auch die Kontrastmittelaufnahme könnte aufgrund einer fehlenden oder geringen Tumorneoangiogenese unsuspekt erscheinen. Aufgrund dieser Abweichungen von den allgemein anerkannten Karzinomcharakteristika stellt das invasiv-lobuläre Mammakarzinom eine Herausforderung an das diagnostische Können des Radiologen dar. In unserem Kollektiv konnten jedoch bei der Mehrzahl der ILC mit malignomuntypischen

Merkmale weitere suspekte Kriterien wie ein Plateau- oder Wash-out-Phänomen festgestellt werden. Insbesondere bei Herden mit einem kontinuierlichen Anstieg der Signalintensität könnten neue Kriterien wie die signalarme Darstellung im T2-gewichteten Bild oder ein Root-sign den Verdacht auf einen malignen Tumor lenken. Welche klinische Relevanz die in dieser Arbeit untersuchten neuen Merkmale haben, steht jedoch noch aus.

Einige Merkmale traten zusammen mit einem anderen Kriterium gehäuft innerhalb eines Karzinoms auf. Diese Kombinationen sind mit anderen Studien wenig vergleichbar. Die Ergebnisse bestätigen jedoch nochmals, dass die Mehrzahl der von uns untersuchten ILC allgemein anerkannte Karzinomcharakteristika aufweist. Dazu gehören: irreguläre Herde mit unscharfem Rand (31 %), sternförmige Herde mit unscharfem Rand (29 %), Herde mit inhomogener Binnenstruktur und zentripetalem Enhancement (22 %), irreguläre Herde mit inhomogener Kontrastmittelaufnahme (19 %) und sternförmige Herde mit zentripetalem Enhancement (13 %).

Weitere häufige Kombinationen enthielten Merkmale, deren diagnostischer Wert in weiteren Studien geprüft werden muss. Beispielsweise wurde das Karzinom bei 31 % der Fälle als irregulär in der Nativaufnahme und signalarm in der T2-gewichteten Aufnahme beschrieben. 30 % der von uns untersuchten ILC hatten eine irreguläre Herdform und gleichzeitig ein Root-sign.

Nach unserem Kenntnisstand existieren keine Untersuchungen, in denen Morphologie und Dynamik von reinen ILC und ILC mit einem zusätzlichen malignen Befund (Carcinoma in situ, IDC, invasiv-tubuläres Karzinom) vergleichend betrachtet wurden. Bei der Untersuchung der reinen (Gruppe A) und gemischten Histologien (Gruppe B) auf Ungleichheiten in der kinetischen und morphologischen Darstellung wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt. Da in den besprochenen Vergleichsstudien (Rodenko et al., 1996; Qayyum et al., 2002) ausschließlich unvermischte Histologien untersucht wurden, konnte durch die Aufteilung der ILC in diese Gruppen eine bessere Vergleichbarkeit ermöglicht werden. Aufgrund des Fehlens statistisch signifikanter Abweichungen zwischen den Gruppen A und B wurde in dieser Studie eine gemeinsame Betrachtung aller Karzinome angestellt. In der wissenschaftlichen Praxis sind möglichst große Fallzahlen erwünscht. Die gemeinsame Analyse der insgesamt 108

Tumore diene deshalb dem Ziel, eine erhöhte Aussagekraft der Ergebnisse zu erreichen.

Bemerkenswert ist, dass 9 von 10 retikulären Herden zur Gruppe der reinen ILC gehörten. Wurde eine retikuläre Form beobachtet, so waren die Veränderungen in der MRM-Aufnahme diskret und eine solide Tumormasse fehlte. Solche subtilen Veränderungen lenken den Verdacht auf ein In-situ-Karzinom. In der vorliegenden Studie kann jedoch in 9 von 10 Fällen ausgeschlossen werden, dass ein nichtinvasives Karzinom für die retikuläre Darstellung verantwortlich war.

6.6 Ausblick und Schlussfolgerungen

Die Darstellung invasiver Tumore der Brust in der MR-Mammographie ist bisher in vielen Studien beschrieben worden. In diesen Arbeiten bildeten invasiv-duktales Karzinome den Hauptanteil der untersuchten Histologien. Demgegenüber existieren wenige detaillierte Angaben zum Erscheinungsbild des invasiv-lobulären Karzinoms. Die Auswertung unserer Ergebnisse hat gezeigt, dass sich die Mehrzahl der ILC in morphologischer und dynamischer Hinsicht wie invasiv-duktales Mammarkarzinome verhält. Für den Großteil der Karzinome unserer Studie reichen demzufolge die üblicherweise verwendeten Malignitätskriterien aus, um die richtige Diagnose stellen zu können.

Einige ILC dieser Untersuchung weisen jedoch Charakteristika auf, die auf einen gutartigen Befund hindeuten. Eine weitere Besonderheit einiger invasiv-lobulärer Mammarkarzinome ist die Ausbildung einer retikulären Form. Dieses Aussehen ist bei duktales In-situ-Karzinomen beschrieben worden (Orel et al., 1997; Kuhl et al., 1998).

Bei der Beurteilung von Herden in der MRM sollte also beachtet werden, dass bei invasiv-lobulären Mammarkarzinomen klassische Karzinomzeichen wie eine sternförmige solide Masse oder das Wash-out-Phänomen fehlen können. Beim Auftreten diskreter Veränderungen, die möglicherweise erst im Seitenvergleich auffallen, sollte das ILC in die Differentialdiagnose einbezogen werden. Auch lobulierte Herde können sich, vor allem bei der Beobachtung weiterer suspekter Merkmale, als ILC erweisen. Falsch negative Befunde könnten so in Zukunft vermieden werden.

Um in Zukunft die diagnostische Sicherheit zu erhöhen, ist die Etablierung weiterer richtungsweisender Kriterien anzustreben. Möglicherweise können durch die

Beurteilung der Signalintensität in den T2-gewichteten Aufnahmen oder die Beobachtung eines Root-signs Zusatzinformationen gewonnen werden. Inwieweit diese Kriterien einen klinischen Nutzen erbringen, müssen weitere Untersuchungen zeigen. Die in der Literatur beschriebenen falsch negativ befundeten ILC unterstreichen jedoch die Notwendigkeit zur Einführung allgemeingültiger Interpretationsstandards und zusätzlicher Beurteilungskriterien.

7. Literaturverzeichnis

Adler DD and Wahl RL (1995) New methods for imaging the breast: techniques, findings and potential. Am J Roentgenol 164: 19-30.

Adler OBV and Engel A (1990) Invasive lobular carcinoma. Mammographic pattern. Röfo Fortschr Geb Röntgenstr Neuen Bildgeb Verfahr 152: 460-462.

Andersen JA and Vendelboe ML (1981) Cytoplasmic mucous globules in lobular carcinoma in situ. Am J Surg Pathol 5: 251-255.

Baker JA, Kornguth PJ and Floyd CE Jr (1996) Breast imaging reporting and data system standardized mammography lexicon: observer variability in lesion description. Am J Roentgenol 166: 773-778.

Baker LH (1982) Breast cancer detection demonstration project: five year summary report. CA Cancer J Clin 32: 194-225.

Bässler R: Mamma. In: Remmele W (Hrsg.): Pathologie, Band 4, Springer-Verlag, Berlin; Heidelberg; New York (1997) S. 185-310.

Baxter LT and Jain RK (1991) Transport of fluid and macromolecules in tumors. III. Role of binding and metabolism. Microvasc Res 41:5-23.

Berg JW and Hutter RVP (1995) Breast cancer. Cancer 75:257-269.

Bird R, Wallace T and Yankaskas B (1992) Analysis of cancers missed at screening mammography. Radiology 184:613-617.

Böcker W und Kunze KD: Mamma. In: Böcker W, Denk H und Heitz PU (Hrsg.): Pathologie. Urban & Fischer, München; Jena (2001) S. 909-910.

Boetes C, Strijk SP, Holland R, Barentz JO, Van Der Sluis RF and Ruijs JH (1997) False-negative MR imaging of malignant breast tumors. Eur Radiol 7: 1231-1234.

Boetes C, Mus RDM, Holland R, Barentsz JO, Strijk SP, Wobbes T, Hendriks JHCL and Ruijs JHJ (1995) Breast tumors: comparative accuracy of MR imaging relative to mammography and US for demonstrating extent. *Radiology* 197: 743-747.

Boné B, Aspelin P, Bronge L, Isberg B, Perbeck L and Veress B (1996) Sensitivity and specificity of MR mammography with histopathological correlation in 250 breasts. *Acta Radiol* 37: 208-213.

Boucher Y and Jain RK (1992) Microvascular pressure is the principal driving-force for interstitial hypertension in solid tumors: implications for vascular collapse. *Cancer Res* 52: 5110-5114.

Brinck U, Fischer U, Korabiowska M, Jutrowski M, Schauer A and Grabbe E (1997) The variability of fibroadenoma in contrast-enhanced dynamic MR mammography. *Am J Roentgenol* 168: 1331-1334.

Brown J, Buckley D, Coulthard A, Dixon AK, Dixon JM, Easton DF, Eeles RA, Evans DGR, Gilbert FG, Graves M, Hayes C, Jenkins JPR, Jones AP, Keevil SF, Leach MO, Liney GP, Moss SM, Padhani AR, Parker GJM, Pointon LJ, Ponder BAJ, Redpath TW, Sloane JP, Turnbull LW, Walker LG and Warren RML (2000) Magnetic resonance imaging screening in women at genetic risk of breast cancer: imaging and analysis protocol for the UK multicentre study. *J Magn Reson Imaging* 18: 765-776.

Buadu LD, Murakami J, Murayama S, Hashiguchi N, Sakai S, Masuda K, Toyoshima S, Kuroki S and Ohno S (1996) Breast lesions: correlation of contrast medium enhancement patterns on MR images with histopathologic findings and tumor angiogenesis. *Radiology* 200: 639-649.

Buadu LD, Murakami J, Murayama S, Hashiguchi N, Sakai S, Toyoshima S, Masuda K, Kuroki S, Ohno S (1997) Patterns of peripheral enhancement in breast masses: correlation of findings on contrast medium enhanced MRI with histologic features and tumor angiogenesis. *J Comp Assist Tomogr* 21: 421-430.

Butler RS, Venta LA, Wiley LE, Ellis RL, Dempsey PJ and Rubin E (1999) Sonographic evaluation of infiltrating lobular carcinoma. *Am J Roentgenol* 172: 325-330.

Carter CL, Allen C and Henson DE (1989) Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 63: 181-187.

Collaborative group on hormonal factors in breast cancer (1997) Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet* 350: 1047-1059.

Conolly DT, Heuvelmann DM, Nelson R, Olander JV, Eppley BL, Delfino JJ, Siegel NR, Leimgruber RM and Feder J (1989) Tumor vascular permeability factor stimulates endothelial cell growth and angiogenesis. *J Clin Invest* 84: 1470-1478.

Cornford EJ, Wilson ARM, Athanassiou E, Galea M, Ellis IO, Elston CW and Blamey RW (1995) Mammographic features of invasive lobular and invasive ductal carcinoma of the breast: a comparative analysis. *Br J Radiol* 68: 450-453.

DiConstanzo D, Rosen PP, Gareen I, Franklin S and Lesser M (1990) Prognosis in infiltrating lobular carcinoma: an analysis of "classical" and variant tumors. *Am J Surg Pathol* 14: 12-23.

Dixon JM, Anderson TJ, Page DL, Lee D and Duffy SW (1982) Infiltrating lobular carcinoma of the breast. *Histopathology* 6: 149-161.

Dixon JM, Anderson TJ, Üage DL, Lee D, Duffy SW and Stewart HJ (1983) Infiltrating lobular carcinoma of the breast: an evaluation of the incidence and consequence of bilateral disease. *Br J Surg* 70: 513-516.

Dupont WD, Parl FF, Hartmann WH, Brinton LA, Winfield AC, Worrell JA, Schuyler PA and Plummer WD (1993) Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia. *Cancer* 71: 1258-1265.

Ernster VL, Barclay J, Kerlikowske K, Grady D and Henderson IC (1996) Incidence of and treatment for ductal carcinoma in situ of the breast. JAMA 275: 913-918.

Esserman L, Hylton N, Yassa L, Barclay H, Frankel S and Sickles E (1999) Utility of magnetic resonance imaging in the management of breast cancer: evidence for improved preoperative staging. J Clin Oncol 17: 110-119.

Fechner RE (1975) Histologic variants of infiltrating lobular carcinoma of the breast. Hum Pathol 6: 373-378.

Feig SA, Shaber GS, Patchefsky AS, Schwartz GF, Edeiken H and Nerlinger R (1978) Tubular carcinoma of the breast. Mammographic appearance and pathological correlation. Radiology 129: 311-314.

Fischer U: Lehratlas der MR-Mammographie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart; New York (1999) S. 104-161.

Fischer U, Kopka L and Grabbe E (1999) Breast carcinoma: effect of preoperative contrast-enhanced MR Imaging on the therapeutic approach. Radiology 213: 881-887.

Fischer U, Vosschenrich R, Probst A, Burchhardt H und Grabbe E (1994) Präoperative MR-Mammographie bei bekanntem Mammakarzinom. Sinnvolle Mehrinformation oder sinnloser Mehraufwand? Röfo Fortschr Geb Röntgenstr Neuen Bildgeb Verfahr 161: 300-306.

Fischer U, Westerhof JP, Brinck U, Korabiowska M, Schauer A und Grabbe E (1996) Das duktales In-situ-Karzinom in der dynamischen MR-Mammographie bei 1.5 T. Röfo Fortschr Geb Röntgenstr Neuen Bildgeb Verfahr 164: 290-294.

Folkman J and Klagsbrun M (1987) Angiogenic factors. Science 235: 442-447.

Folkman J, Watson K, Ingber D and Hanahan D (1989) Induction of angiogenesis during the transition from hyperplasia to neoplasia. Nature 339: 58-61.

Foote FW Jr and Stewart FW (1946) A histologic classification of carcinoma in the breast. *Surgery* 19: 74-99.

Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod S, Goldgar D, Devilee P, Bishop DT, Weber B, Lenoir G, Chang-Claude J, Sobol H, Teare MD, Struewing J, Arason A, Scherneck S, Peto J, Rebbeck TR, Tonin P, Neuhausen S, Barkardottir R, Eyfjord J, Lynch H, Ponder BAJ, Gayther SA, Birch JM, Lindblom A, Stoppa-Lyonnet D, Bignon Y, Borg A, Harnann U, Haites N, Scott RJ, Maugard CM and Vasen H (1998) Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. *Am J Hum Gen* 62: 676-689.

Frouge C, Guinebretiere JM, Contesso G, Di Paola R, Blery M (1994) Correlation between contrast enhancement in dynamic magnetic resonance imaging of the breast and tumor angiogenesis. *Invest Radiol* 29: 1043-1049.

Gilles R, Guinebretiere JM, Lucidarme O, Cluzel P, Janaud G, Finet JF, Tardivon A, Masselot J and Vanel D (1994) Nonpalpable breast tumors: diagnosis with contrast-enhanced subtraction dynamic MR imaging. *Radiology* 191: 625-631.

Goedde TA, Frykberg ER, Crump JM, Lay SF, Turetsky DB and Linden SS (1992) The impact of mammography on breast biopsy. *Am Surg* 58: 661-666.

Hankey BF, Curtis RE, Naughton MD, Boice JD, Jr. and Flannery JT (1983) A retrospective cohort analysis of second breast cancer risk for primary breast cancer patients with an assessment of the effect of radiation therapy. *J Natl Cancer Inst* 70: 797-804.

Harms SE, Flamig DP, Hesley KL, Meiches MD, Jensen RA, Evans WP, Savino DA and Wells RV (1993) MR imaging of the breast with rotating delivery of excitation off resonance: clinical experience with pathologic correlation. *Radiology* 187: 493-501.

Harris JR, Lippman ME, Veronesi U and Willett W (1992) Breast cancer (1). *N Engl J Med* 327: 319-328.

Helvie MA, Paramagul C, Oberman HA and Adler DD (1993) Invasive lobular carcinoma: imaging features and clinical detection. Invest Radiol 28: 202-207.

Heywang-Köbrunner SH (1994) Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the breast. Invest Radiol 29:94

Heywang SH, Wolf A, Pruss E, Hilbertz T, Eiermann W and Permanetter W (1989) MR-imaging of the breast with Gd-DTPA: use and limitations. Radiology 171: 95-103.

Hillgren DJ, Andersson IT, Lindholm K and Linnell FS (1991) Invasive lobular carcinoma: mammographic findings on a 10-year experience. Radiology 178: 149-154.

Holland R, Hendriks JH and Mravunac M (1983) Mammographically occult breast cancer. Cancer 52: 1810-1819.

Hoskins KF, Stopfer JE, Calzone KA, Merajver SD, Rebbeck TR, Garber JE and Weber BL (1995) Assessment and counseling for women with a family history of breast cancer. A guide for clinicians. JAMA 273: 577-585.

Hylton NM and Frankel SD (1994) Imaging techniques for breast MR imaging. Magn Reson Imaging Clin N Am 2: 511-525.

Hylton NM and Kinkel K (1998) Technical aspects of breast magnetic resonance imaging. Top Magn Reson Imaging 9: 3-16.

Ikeda DM, Hylton NM, Kinkel K, Hochman MG, Kuhl CK, Kaiser WA, Weinreb JC, Smazal SF, Degani H, Viehweg P, Barclay J and Schnall MD (2001) Development, standardization and testing of a lexicon for reporting contrast-enhanced breast magnetic resonance imaging studies. J Magn Reson Imaging 13: 889-895.

Kaiser WA (1989) Magnetresonanztomographie der Mamma: Erfahrungen nach 253 Untersuchungen. Dtsch Med Wochenschr 114:1351-1357.

Kaiser WA (1994) False-positive results in dynamic MR mammography. Magn Reson Imaging Clin N Am 2: 539-555.

Kaiser WA and Zeitler E (1989) MR imaging of the breast: fast imaging sequences with and without Gd-DTPA. Radiology 170: 681-686.

Kaiser WA and Reiser MR (1992) MR mammography: experience after 650 examinations. J Magn Reson Imaging 2: 88.

Kerslake RW, Carleton PJ, Fox JN, Imrie MJ, Cook AM, Read JR, Bowsley SJ, Buckley DL and Horsman A (1995) Dynamic gradient echo and fat-suppressed spin-echo contrast-enhanced MRI of the breast. Clin Radiol 50: 440-454.

Krecke KN and Gisvold JJ (1993) Invasive lobular carcinoma of the breast: Mammographic findings and extent of disease at diagnosis in 184 patients. Am J Roentgenol 161: 957-960.

Kuhl CK (2000) MRI of breast tumors. Eur Radiol 10: 46-58.

Kuhl CK, Mielcarek P, Leutner C and Schild H (1998) Diagnostic criteria of ductal carcinoma in-situ (DCIS) in dynamic contrast-enhanced breast MRI: comparison with invasive breast cancer (IBC) and benign lesions. Proc Int Soc for Magnetic Resonance in Medicine ISMRM: 931.

Kuhl CK, Klaschik S, Mielcarek P, Gieseke J, Wardelmann E and Schild HH (1999a) Do T2-weighted pulse sequences help with the differential diagnosis of enhancing lesions in dynamic breast MRI? J Magn Reson Imaging 9: 187-196.

Kuhl CK, Kreft BP, Hauswirth A, Gieseke J, Elevelt A, Reiser M und Schild HH (1995) MR-Mammography bei 0.5 Tesla. Teil II: Differenzierbarkeit maligner und benigner Läsionen in der MR-Mammographie bei 0.5 und 1.5 T. Röfo Fortschr Geb Röntgenstr Neuen Bildgeb Verfahr 162: 482-491.

Kuhl CK, Mielcarek P, Klaschik S, Leutner C, Pakos E, Gieseke J and Schild H (1999b) Are signal time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions in dynamic breast MR imaging? *Radiology* 211: 101-110.

Lancaster JM, Wooster R, Mangion J, Phelan CM, Cochran C, Gumbs C, Seal S, Barfoot R, Collins N, Bignell G, Patel S, Hamoudi R, Larsson C, Wiseman RW, Berchuck A, Iglehart JD, Marks JR, Ashworth A, Stratton MR and Futreal PA (1996) BRCA2 mutations in primary breast and ovarian cancers. *Nat Genet* 13: 238-240.

Le Gal M, Ollivier L, Asselain B, Meunier M, Laurent M, Vielh P and Neuenschwander S (1992) Mammographic features of 455 invasive lobular carcinomas. *Radiology* 185: 705-708.

Lesser ML, Rosen PP, Kinne DW (1982) Multicentricity and bilaterality in invasive breast carcinoma. *Surgery* 91: 234-240.

Liu PF, Debatin JF, Caduff RF, Kaci G, Garzoli E and Krestin GP (1998) Improved diagnostic accuracy in dynamic contrast enhanced MRI of the breast by combined quantitative and qualitative analysis. *Br J Radiol* 71: 501-509.

Lynch HT, Fusaro RM and Lynch J (1995) Hereditary cancer in adults. *Cancer Detect Prev* 19: 219-233.

Mackarem G, Yacoub LK, Lee AKC, Barbarisi LJ, Cuttino JT Jr and Hughes KS (1994) Effects of screening on detection of lobular carcinoma in situ of the breast: nonspecificity of mammography and physical examination. *Breast dis* 7: 339-345.

Mansour EG, Ravdin PM and Dressler L (1994) Prognostic factors in early breast carcinoma. *Cancer* 74: 381-400.

Martinez V and Azzopardi JG (1979) Invasive lobular carcinoma of the breast: incidence and variants. *Histopathology* 3: 467-488.

Mendelson EB, Harris KM, Doshi NV and Tobon H (1989) Infiltrating lobular carcinoma: Mammographic patterns with pathologic correlation. *Am J Roentgenol* 153: 265-271.

Mettlin C (1992) Breast cancer risk factors. Contributions to planning breast cancer control. *Cancer* 69: 1904-1910.

Müller-Schimpfle M, Ohmenhauser K, Stoll P, Dietz K and Claussen CD (1997a) Menstrual cycle and age: influence of parenchymal contrast medium enhancement in MR imaging of the breast. *Radiology* 203: 145-149.

Müller-Schimpfle M, Stoll P, Stern W, Kurz S, Dammann F and Claussen CD (1997b) Do mammography, sonography and MR mammography have a diagnostic benefit compared with mammography and sonography? *Am J Roentgenol* 168: 1323-1329.

Mumtaz H, Hall-Craggs MA, Davidson T, Walmsley K, Thurell W, Kissin MW and Taylor I (1997) Staging of symptomatic primary breast cancer with MR imaging. *Am J Roentgenol* 169: 417-424.

Neubauer H, Li M, Kühne-Heid R, Schneider A and Kaiser WA (2003) High grade and non-high grade ductal carcinoma in situ on dynamic MR mammography: characteristic findings for signal increase and morphological pattern of enhancement. *Br J Radiol* 76: 3-12.

Nielsen M, Jensen J and Andersen J (1984) Precancerous and cancerous breast lesions during lifetime and at autopsy. A study of 83 women. *Cancer* 54: 612-615.

Nunes LW, Schnall MD and Orel SG (2001) Update of breast MR imaging architectural interpretation model. *Radiology* 219: 484-494.

Nunes LW, Schnall MD, Orel SG, Hochman MG, Langlotz CP, Reynolds CA and Torosian MH (1997a) Breast MR imaging: interpretation model. *Radiology* 202: 833-841.

Nunes LW, Schnall MD, Orel SG, Hochman MG, Langlotz CP, Reynolds CA and Torosian MH (1999) Correlation of lesion appearance and histologic findings for the nodes of a breast MR imaging interpretation model. *Radiographics* 19: 79-92.

Nunes LW, Schnall MD, Siegelman ES, Langlotz CP, Orel SG, Sullivan D, Muenz LA, Reynolds CA and Torosian MH (1997b) Diagnostic performance characteristics of architectural features revealed by high spatial-resolution MR imaging of the breast. *Am J Roentgenol* 169: 409-415.

Nyström L, Andersson I, Bjurstam N, Frisell J, Nordenskjöld B and Rutqvist LE (2002) Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet* 359: 909-919.

Orel SG (1999) Differentiating benign from malignant enhancing lesions identified at MR imaging of the breast: are time-signal intensity curves an accurate predictor? *Radiology* 211: 5-7.

Orel SG, Schnall MD, LiVolsi VA and Troupin RH (1994) Suspicious breast lesions: MR imaging with radiologic-pathologic correlation. *Radiology* 190: 485-493.

Orel SG, Mendonca MH, Reynolds C, Schnall MD, Solin LJ and Sullivan DC (1997) MR imaging of ductal carcinoma in situ. *Radiology* 202: 413-420.

Orel SG, Schnall MD, Powell CM, Hochmann MG, Solin LJ, Fowble BL, Torosian MH and Rosato EF (1995) Staging of suspected breast cancer: effect of MR imaging and MR guided biopsy. *Radiology* 196: 115-122.

Page DL, Kidd TE Jr, Dupont WD, Simpson JF and Rogers LW (1991) Lobular neoplasia of the breast: higher risk for subsequent invasive cancer predicted by more extensive disease. *Hum Pathol* 22: 1232-1239.

Paramagul CP, Helvie MA and Adler DD (1995) Invasive lobular carcinoma: sonographic appearance and role of sonography in improving diagnostic sensitivity. *Radiology* 195: 231-234.

Parl FF and Richardson LD (1983) The histologic and biologic spectrum of tubular carcinoma of the breast. Hum Pathol 14: 694-698.

Pfleiderer A: Mamma. In: Pfleiderer A, Breckwoldt M und Martius G (Hrsg): Gynäkologie und Geburtshilfe. Georg Thieme Verlag, Stuttgart; New York (2001) S. 22-23.

Pfleiderer SOR, Sachse S, Sauner D, Marx C, Malich A, Wurdinger S and Kaiser WA (2004) Changes in magnetic resonance mammography due to hormone replacement therapy. Breast Cancer Res 6: 232-238.

Qayyum A, Birdwell RL, Daniel BL, Nowels KW, Jeffrey SS, Agoston TA and Herfkens RJ (2002) MR Imaging features of infiltrating lobular carcinoma of the breast: histopathologic correlation. Am J Roentgenol 178:1227-1232.

RKI (2003) Krebskrankheiten. Robert-Koch-Institut Berlin, <http://www.rki.de/KREBS>, Stand März 2003

Rodenko GN, Harms SE, Pruneda JM, Farell, Jr. RS, Evans WP, Copit DS, Krakos PA and Flamig DP (1996) MR imaging in the management before surgery of lobular carcinoma of the breast: correlation with pathology. Am J Roentgenol 167: 1415-1419.

Rosen PP: Breast pathology. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia; Baltimore; New York (1999) S. 65-251.

Ross RK, Paganini-Hill A, Wan PC and Pike MC (2000) Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: estrogen versus estrogen plus progestin. J Natl Cancer Inst 92: 328-332.

Roth-Ganter G: Mammographie-Handbuch für die tägliche Praxis. Georg Thieme Verlag, Stuttgart; New York (2002) S. 138-140.

Samejima N and Yamazaki K (1988) A study on the vascular proliferation in tissues around the tumor in breast cancer. Jpn J Surg 18: 235-242.

Sastre-Garau X, Jouve M, Asselain B, Vincent-Salomon A, Beuzeboc P, Dorval T, Durand JC, Fourquet A and Pouillart P (1996) Infiltrating lobular carcinoma of the breast. Clinicopathologic analysis of 975 cases with reference to data on conservative therapy and metastatic patterns. *Cancer* 77: 113-120.

Schairer C, Lubin J, Troisi R, Sturgeon S, Brinton L and Hoover R (2000) Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 283: 485-91.

Schnall MD and Ikeda DM (1999) Lesion diagnosis working group report. *J Magn Reson Imaging* 10:982-990.

Schwartz GF, Feig SA and Patchefsky AS (1988) Significance and staging of nonpalpable carcinomas of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 166: 6-10.

Sickles EA (1991) The subtle and atypical mammographic features of invasive lobular carcinoma. *Radiology* 189: 25-26.

Silverberg SG: Atlas of breast pathology. W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, New York (2002) S. 77-140.

Silverstein MJ, Lewinsky BS, Waisman JR, Gierson ED, Colburn WJ, Senofsky GM and Gamagami P (1994) Infiltrating lobular carcinoma. Is it different from infiltrating duct carcinoma? *Cancer* 73: 1673-1677.

Sitteck H, Perlet C, Untch M, Kessler M und Reiser M (1998) Dynamische MR-Mammographie beim invasiv lobulären Mammakarzinom bei 1.0 T. *Röntgenpraxis* 51: 235-242.

Soderstrom CE, Harms SE, Copit DS, Evans WP, Savino DA, Krakos PA, Farrell RS Jr and Flamig DP (1996) Three-dimensional RODEO breast MR imaging of lesions containing ductal carcinoma in situ. *Radiology* 201: 427-432.

Stelling CB (1995) MR imaging of the breast for cancer evaluation: current status and future directions. *Radiol Clin North Am* 33: 1187-1204.

Stomper CP, Herman S, Klippenstein DL, Winston JS, Edge SB, Arredondo MA, Mazurchuk RV and Blumenson LE (1995) Suspect breast lesions: findings at dynamic gadolinium-enhanced MR imaging correlated with mammographic findings and pathologic features. *Radiology* 197: 387-395.

Tabar L, Fagerberg CJ, Gad A, Baldetorp L, Holmberg LH, Grontoft O, Ljungquist U, Lundstrom B, Manson JC, Eklund G (1985) Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography. Randomised trial from the Breast Center Screening Working Group of the Swedish National Board of Health and Welfare. *Lancet* 1: 829-832.

Tavassoli FA: Pathology of the breast. Appleton & Lange, Norwalk, Connecticut (1992) S. 52-309.

Wedegärtner U, Bick U, Wörtler K, Rummeny E and Bongartz G (2001) Differentiation between benign and malignant findings on MR-mammography: usefulness of morphological criteria. *Eur Radiol* 11: 1645-1650.

Weinreb JC and Newstead G (1995) MR imaging of the breast. *Radiology* 196:593-610.

Weinstein SP, Orel SG, Heller R, Reynolds C, Czerniecki B, Solin LJ, Schnall M (2001) MR imaging of the breast in patients with invasive lobular carcinoma. *Am J Roentgenol* 176: 399-406.

Wellings SR, Jensen HM and Marcum RG (1975) An atlas of subgross pathology of the human breast with special reference to possible precancerous lesions. *J Natl Cancer Inst* 55: 231-273.

Wilhelm K, Grebe P, Teifke A, Halbsguth A, Mitze M und Thelen M (1992) Das lobuläre Mammakarzinom in der Kernspintomographie. *Akt Radiol* 2: 373-375.

Wittekind C, Meyer HJ und Bootz F: TNM-Klassifikation maligner Tumoren. Springer, Berlin; Heidelberg; New York (2003) S. 121-130.

8. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Dipl.- Chem. W. A. Kaiser für die Überlassung der interessanten Thematik bedanken. Seine freundliche und intensive Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit war sehr hilfreich und machten eine zügige und effektive Arbeitsweise möglich.

Weiterhin danke ich Frau Dr. Marx, die mir sowohl fachlich als auch persönlich bei der Niederschrift der Arbeit zur Seite stand. Ihre freundliche Art gab mir immer wieder Kraft und Motivation.

Mein Dank gilt den Mitarbeitern des Instituts für Statistik und Informatik, Herrn Dr. Vollandt, Frau Dr. Hoyer und Frau Brandstädt. Ihre Ratschläge bei der Auswertung der Daten waren eine große Hilfe.

Ebenso danke ich Frau OÄ Dr. med. Kühne-Heid vom Institut für Pathologie für die unkomplizierte Beantwortung meiner Fragen.

Mein besonderer Dank gilt meinem Mann Wolfgang. Seine Ruhe und sein Verständnis gaben mir Mut in dieser arbeitsreichen Zeit.

Nicht zuletzt möchte ich an dieser Stelle meinen Eltern danken. Sie machten es möglich, dass mein Wunsch, das Studium der Medizin aufzunehmen, in Erfüllung ging.

9. Lebenslauf

Name: Kirsti Ferch
Geburtsdatum: 30. August 1976
Geburtsort: Erfurt
Familienstand: verheiratet, 1 Kind

1983 – 1984 Willy-Gebhardt-Oberschule Erfurt
1984 – 1990 57. Polytechnische Oberschule Erfurt
1990 – 1991 50. Polytechnische Oberschule Erfurt
1991 – 1993 Landesschule Pforta Schulpforte
1993 – 1995 Königin-Luise-Gymnasium Erfurt
1995 Abitur

1995 – 1996 Studium der Architektur an der Hochschule für Architektur und Bauwesen Weimar

1996 – 1997 Auslandsaufenthalt zu Studienzwecken in London

1997 Erwerb des „Certificate in Advanced English“ der University of Cambridge (Grade A)

1998 Aufnahme des Studiums der Humanmedizin an der Friedrich-Schiller-Universität Jena

2000 Ärztliche Vorprüfung

2001 Erstes Staatexamen

Ort, Datum

Unterschrift

10. Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Erstellung des Manuskripts unterstützt haben: Prof. Dr. med. Dipl.-Chem. W. A. Kaiser, Dr. med. Ch. Marx, Dr. med. A. Malich,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe,

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe,

die retrospektive Analyse der Daten unter Leitung von Prof. Dr. med. Dipl.-Chem. W. A. Kaiser, Dr. med. M. Freesmeyer, Dr. med. Ch. Marx, Dr. med. S. Wurdinger und Dr. med. D. Fischer (AIP) erfolgte,

weitere Daten der retrospektiven Analyse von den folgenden Doktoranden ausgewertet werden: Pascal Balzer, Gunilla Gust, Aimee Herzog, Vera Schlotzer und Anke Simon.

Ort, Datum

Unterschrift